

VERÄNDERUNGEN IN DER PEPSINSEKRETION
NACH SELEKTIV-PROXIMALER VAGOTOMIE
MIT PYLOROPLASTIK
Langzeituntersuchungen

Jürgen Barnert

1970

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. F. HOLLE

Veränderungen in der Pepsinsekretion nach selektiv-proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik -
Langzeituntersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin - an der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von

Jürgen Barnert

aus

Diedorf

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. W. L. Brückner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. März 1978

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026





INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	Seite 1
A. Problemstellung	1
B. Historischer Überblick	1
Vagotomie	
Pepsin	
II. LITERATURÜBERBLICK	3
A. Struktur und Aktivität des Pepsins	3
B. Regulation der Pepsinsekretion	5
C. Ätiologische Rolle des Pepsins bei peptischen Ulzera	7
D. Pepsin nach Vagotomie	8
E. Hemmung der peptischen Aktivität	10
III. MATERIAL UND METHODIK	12
A. Probanden	12
B. Gewinnung des Magensaftes	13
C. Auswertung der Magensäfte	13
1. Menge des Magensaftes	
2. Magensäure	
3. Pepsin	
D. In-vivo-Test des Antipeptikums EMD 20138	15
E. Vorversuche zur Haltbarkeit des Pepsins	16
F. Statistische Auswertung	17
IV. ERGEBNISSE	18
A. Vorversuche	18
1. Effekt von siebentägiger Lagerung bei +4° C	
2. Effekt von siebentägiger Lagerung bei -18° C	
3. Effekt von siebentägiger Lagerung bei -36° C	
B. Veränderung der Magensekretion bei 17 Probanden	20
2 Monate nach SPV + PP	
1. Magensaftvolumen	
2. Pepsin	
3. Säure	

	Seite
C. Beobachtung der Magensekretion bei Patientenkollektiven mit unterschiedlich langem postoperativem Verlauf nach SPV + PP	25
1. Magensaftvolumen	
2. Pepsin	
3. Säure	
D. Beziehung zwischen Magensekretion und Risiko eines Ulkusrezidives nach Vagotomie	32
1. Magensaftvolumen	
2. Pepsin	
3. Säure	
E. Veränderung der Magensekretion, speziell der Pepsinsekretion, bei Ulkus-Patienten	39
1. Magensaftvolumen	
2. Pepsin	
3. Säure	
F. In-vivo-Test des Antipeptikums EMD 20138	45
Anhang	48
Tabelle A	49
Tabelle B	68
Tabelle C	70
V. DISKUSSION	72
A. Veränderung der meßbaren peptischen Aktivität bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	72
B. Zum Verhalten der Pepsinsekretion nach SPV + PP	73
C. Pepsinsekretion bei peptischen Ulzera des Duodenums und bei Ulkusrezidiven trotz Vagotomie	81
D. Anwendung einer antipeptisch wirksamen Substanz	85
VI. ZUSAMMENFASSUNG	89
VII. LITERATURVERZEICHNIS	93
Danksagung	109
Lebenslauf	110

I. EINLEITUNG

A. PROBLEMSTELLUNG

Daß die von HOLLE 1967 entwickelte selektiv proximale Vagotomie (51, 54, 55) mit Pyloroplastik (SPV + PP) eine Reduktion der Säuresekretion des Magens bewirkt, ist durch zahlreiche klinische und experimentelle Arbeiten belegt und allgemein anerkannt. Über das Verhalten der Pepsinsekretion nach selektiv proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik ist nur wenig bekannt. In Fortführung der von BRÜCKNER und KARRA-KOSTIS (25, 61) begonnenen Arbeit war es meine Aufgabe, die bereits gewonnenen Ergebnisse über die Pepsinsekretion nach SPV + PP über einen längeren Zeitraum zu befolgen.

B. HISTORISCHER ÜBERBLICK

VAGOTOMIE

Mit ihrer Mitteilung " Subdiaphragmatic section of the vagus nervus in the treatment of duodenal ulcer " leiteten DRAGSTEDT und OWENS eine neue Ära in der Ulcuschirurgie ein. Von diesem Zeitpunkt an begannen allmählich die konservativen und weitgehend organerhaltenden Operationsverfahren die bis dahin dominierenden partiellen Resektionsverfahren in der chirurgischen Therapie der gutartigen Geschwülserkrankungen des Magens und Duodenums zu verdrängen. DRAGSTEDT war nicht der erste, welcher die Vagotomie am Menschen durchführte. Vielmehr hatte EXNER bereits 1911 bei zwei Fällen mit tabischen Krisen des Magens und BIRCHER 1912 bei einer Patientin mit unstillbarem Erbrechen mit gutem Erfolg eine Durchtrennung der N. vagi vorgenommen. In den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts führten mehrere europäische Chirurgen- BIRCHER 1920, BORDERS 1921, LATARJET 1925, SCHIASSI 1925- in ihren Kliniken die Vagotomie ein. Jedoch fand die Vagotomie damals keine allgemeine Anerkennung. Erst DRAGSTEDT erweckte dann 1943 neues Interesse an der Vagotomie. In der Folgezeit wurde die von DRAGSTEDT inaugurierte trunkuläre Vagotomie, die mit relativ vielen störenden Begleiterscheinungen im postoperativen Verlauf verbunden war, Schritt für Schritt verbessert. 1946 kombinierte DRAGSTEDT die Vagotomie mit einer Drainageoperation, d.h. einer Gastrojejunostomie und verhinderte so die Stase des Mageninhaltes aufgrund des aus der Vagotomie resultierenden Pylorospasmus. 1952 führte WEINBERG die Pyloroplastik als

Drainageoperation ein. Einen wesentlichen Fortschritt brachte auch die von JACKSON und FRANKSON entwickelte Technik der selektiven Vagotomie, bei der nur der Magen denerviert wurde. Hierdurch wurde das nicht seltene " Postvagotomie-Syndrom " vermieden, das ursächlich auf der Denervierung des gesamten Bauchraumes beruhte. HOLLE und HART führten 1967 dann die selektiv proximale Vagotomie ein, mit dem Ziel, nur die säurebildende Zone des Magens (Fundus-Korpus) zu denervieren, jedoch die antrale Innervation intakt zu lassen. (76)

PEPSIN

Die ersten systematischen Verdauungsversuche mit künstlich gewonnenem Magensaft in vitro wurden in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts von REAUMUR (1752), STEVENS (1777), SPALLAZANI (1780) und später von YOUNG (1803) durchgeführt. Diese Experimente brachten den unwiderlegbaren Beweis, daß der Magensaft durch seine auflösende Wirkung auf die Nahrung eine Hauptrolle bei der Verdauung spielt. 1813 entdeckte HOME, daß die Gerinnung der Milch eine spezifische Funktion des Magendrüsensekrets ist. Zu den gleichen Ergebnissen kamen 1831 TIEDEMANN und GMELIN. Aufgrund ihrer Versuche äußerten sie die Vermutung, daß zur reinen Säurewirkung im Magen noch ein " vitales Prinzip " für den Verdauungsvorgang notwendig sei. Es erwies sich nämlich als unmöglich, die Nahrungsmittel mit reinen Salz- oder Buttersäurelösungen zu verdauen. BEAUMONT gelangte 1833 bei seinen Versuchen an einem Patienten mit traumatischer Magenfistel zu der gleichen Überzeugung. Er vermutete, daß dieses Agens nur bei einer bestimmten Temperatur wirksam werden könne. Die Entdeckung des Magenfermentes P e p s i n verdanken wir der Disseration " Physiologie der Verdauung nach Versuchen auf natürlichem und künstlichem Wege " von EBERLE im Jahre 1834. Er postulierte, daß ein in der Schleimhautfraktion des Magens wirksames Prinzip neben der Säure zur regelhaften Verdauung nötig sei. SCHWANN konnte 1836 diese Beobachtungen bestätigen. Er nannte den Stoff Pepsin. Er erkannte auch die Bedeutung der Aktivierung des Verdauungsprinzips durch die Salzsäure. 1839 machte WASMANN die Entdeckung, daß vor allem Fundus- und Korpuschleimhäute von Schweinen peptische Aktivität aufwiesen. Es gelang ihm, ein wirksames proteolytisches Präparat herzustellen. KOELLIKER bestätigte

1853 diese Entdeckung in eigenen Untersuchungen an der Leiche einer Selbstmörderin. Die von HEIDENHAIN 1878 durchgeführten Untersuchungen an Hunden schienen den Beobachtungen von WASMANN und KOELLIKER zu widersprechen. 1870 erbrachte HEIDENHAIN den Beweis, daß die Hauptzellen der Fundusdrüsen Bildungsstätten des Pepsin sind. BRÜCKE entwickelte 1862 eine Methode zur Anreicherung von Pepsin aus Schleimhautextrakten. EBSTEIN und GRÜTZNER postulierten 1873, daß das proteolytische Ferment in der Magenschleimhaut in einer inaktiven Form (Pepsinogen) vorkomme. LANGLEY zeigte 1880, daß die Granula der Hauptzellen vorwiegend Pepsinogen enthalten. Die Aufklärung des Wirkungsmechanismus von Pepsin als Proteinase erfolgte erst in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts. Die Arbeiten von WALDENSCHMIDT-LEITZ (1925-27), WALLSTATTER (1925-26) und GRASIMANN (1928) haben einwandfrei erwiesen, daß bei der enzymatischen Proteinspaltung durch Pepsin immer Amino- und Carboxylgruppen auftreten. 1930 gelang es dann NORTROP erstmals Pepsin in kristalliner Form darzustellen. Die peptische Aktivität erwies sich als eine Eigenschaft der reinen Eiweißkristalle. HERRIOT glückte 1938 dann auch die Isolierung von Pepsinogen aus dem Schweinemagen (76).

II. LITERATURÜBERBLICK

A. STRUKTUR UND AKTIVITÄT DES PEPSIN

Pepsin ist der Definition nach ein proteolytisches Enzym, daß aus einer inaktiven Vorstufe unter dem Einfluß von Säure gebildet wird, sein Aktivitätsoptimum bei saurem pH hat, im neutralen oder leicht alkalischen Milieu inaktiviert wird und welches die Fähigkeit besitzt, Milch zur Gerinnung zu bringen (78). SAMLOFF (96, 97) differenziert zwei Hauptgruppen von Pepsinogen. Er nennt sie Pepsinogen I und II. Darüberhinaus konnte ein proteolytisches Enzym mit der Bezeichnung " slow moving protease " (SMP) im Magensaft elektrophoretisch nachgewiesen werden. Da dieses durch Alkalilösungen nicht inaktiviert werden kann, wird es nicht zu der Gruppe der Pepsine gerechnet. Pepsinogen I, das in fünf elektrophoretisch heterogene Untergruppen zerfällt, konnte von SAMLOFF (99) und von YASUDA (120) durch Immunfluoreszenz nur in den Hauptzellen und Nebenzellen der Fundusschleimhaut nachgewiesen werden. Nur in den Hauptzellen des Fundus und

des proximalen Antrums liegt das Pepsinogen intrazellulär als lichtmikroskopisch sichtbare Zymogengranula vor. Pepsinogen II, das aus zwei Untergruppen besteht und mit dem Gastricsin (TANG, 1958) identisch sein dürfte, wurde in der Schleimhaut des distalen Ösophagus, des Antrum, des Pylorusbereiches und sogar des proximalen Duodenums gefunden. Konkrete Anhaltspunkte darüber, von welchen Zellen es gebildet und sezerniert wird, liegen jedoch nicht vor. SAMLOFF und TOWNES wiesen ein individuell typisches, autosomal rezessiv vererbbares Isoenzymmuster der Pepsinogene nach (1958). Die beiden Gruppen von Pepsinogenen unterscheiden sich biochemisch in der Fähigkeit, gewisse Peptidbindungen zu hydrolisieren. Darüberhinaus sind die Pepsinogene der II.. Gruppe hitzelabiler, alkaliresistenter und besitzen ein höheres pH-Optimum. Durch Säureeinwirkung entstehen aus diesen sieben Pepsinogenen bis zu elf verschiedene Pepsinfraktionen. Die Aktivierung, d.h. die Umwandlung von Pepsinogen zu Pepsin resultiert aus einer Abspaltung von sechs Peptiden mit einem Molekulargewicht von ca. 7000. Die Reaktion erfolgt autokatalytisch bei pH 4,65. Eines dieser Fragmente wirkt bei pH 5,5 und darüber als reversibler Inhibitor des Pepsin. Pepsin selbst hat ein Molekulargewicht von 34000. Neben Pepsin wird aus dem Zymogengranula (MW = 38900) auch noch das Gastricsin freigesetzt. Letzteres hat ein pH-Optimum von 3,5, während das von Pepsin bei pH 1,5 bis 1,6 liegt. Das Molekulargewicht von Gastricsin wird mit 31 000 angegeben. Obwohl die Pepsine bei pH 6 enzymatisch inaktiv sind, können sie jedoch wieder reaktiviert werden, wenn der pH sich ihrem Optimum nähert. Oberhalb von pH 8 erleiden die Pepsine eine irreversible Inaktivierung. Da Pepsine bevorzugt in der Mitte von Proteinen angreift, wird es zu den Endopeptidasen gerechnet. Insbesondere Peptidbindungen, die Phenylalanin, Tyrosin oder Leucin enthalten, werden gespalten. Eine weniger ausgeprägte Affinität besteht zu Bindungen mit Glutaminsäure. Für den normalen Verdauungsvorgang scheint Pepsin entbehrlich. Bei Patienten mit Magenschleimhautatrophie, bei denen keine Pepsinsekretion stattfindet, wurde bisher keine Erhöhung des Stickstoffgehaltes in den Fäces festgestellt. Pepsin scheint bei der Freisetzung des Magen hormons Gastrin aus den G-Zellen des Antrums eine physiologische Rolle zu spielen. Von Pepsin angegriffene Peptide fördern vermutlich die Gastrinausschüttung mehr als Eiweiße, die entweder gar nicht oder von anderen Proteasen verdaut wurden. Eine weitere physiologische Aufgabe kommt dem

Pepsin wahrscheinlich insoweit zu, als es durch Denaturierung der Nahrungsproteine deren Verdauung durch die Pankreasenzyme erleichtert (78).

Über die Stabilität von Pepsinlösung bei verschiedenen Lagerungsbedingungen ist bisher relativ wenig bekannt. NORTHROP beobachtete eine zunehmende Zerstörung von Pepsin mit steigender Säurekonzentration wenn die Lösungen einen Tag lang bei + 35° C aufbewahrt wurden (83). HUNNER und FLETCHER (59) berichteten kürzlich von einem deutlichen Verlust an peptischer Aktivität bei verdünntem Magensaft von Kaninchen, der bevor er bei - 20° C eingefroren wurde, verdünnt und auf pH 1,8 eingestellt worden war. BERSTAD (18) stellte bei neueren experimentellen Untersuchungen einen signifikanten Verlust an proteolytischer Aktivität der Magensäfte fest, nachdem diese 1 - 3 Tage bei - 25° C eingefroren worden waren. Die Abnahme der Pepsinkonzentration wies eine direkte Abhängigkeit von dem Säuregehalt der Lösungen auf. Achttägige Lagerung bei + 2° C, bzw. bei + 20° C brachte keine signifikanten Veränderungen in der peptischen Aktivität, während bei + 37° C nach einer Woche nur noch 27,9 % des Ausgangswertes nachweisbar waren. Dem scheinen die Ergebnisse von WHITECROSS und PIPER zu widersprechen (117). Diese Autoren machten ebenfalls die Feststellung, daß Lagerung bei + 2° C während einer Periode bis zu 3 Wochen keinen Einfluß auf die meßbare peptische Aktivität besitzt. Für die Behauptung, daß Tiefgefrieren bei - 20° C einen signifikanten Abfall der proteolytischen Aktivität zur Folge hat, konnten in dieser Arbeit jedoch keine konkreten Anhaltspunkte gewonnen werden. Auch eine Korrelation zwischen Abnahme der peptischen Aktivität und Zunahme der Säurekonzentration konnte nicht gefunden werden. DEIFLHARD bemerkte nach zweiwöchiger Lagerung bei ca. - 20° C eine 50%-ige Verminderung der peptischen Aktivität. Der Verlust war von dem Säuregehalt der Lösung direkt abhängig (34).

B. REGULATION DER PEPSINSEKRETION

Die Pepsinkonzentration unterliegt ebenso wie die Magensekretion zahlreichen fördernden und hemmenden Einflüssen. Vagale Reizung stellt ebenso wie Parasympathomimetika einen starken Reiz für die Pepsinausschüttung des Magens dar (79, 96). Die Pepsinsekretion scheint ein wichtiger Faktor der kephalen Phase der Magensekretion zu sein. Die Pepsin-Säure-Relation ist hier relativ hoch. Auf Gastringabe steigt zwar die Pepsinsekretion an, jedoch nicht in

dem gleichen Maße wie die Säureausscheidung. Die Hauptzellen werden durch Gastrin, das die gastrische Phase der Magensekretion repräsentiert, weit weniger stimuliert, als durch den N.vagus. Über die Wirkung von Gastrin auf die anderen pepsinsezernierenden Zellen ist nichts bekannt. Über den Einfluß der intestinalen Phase der Verdauung auf die Bildung und Ausschüttung von Pepsin liegen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vor. Erwiesen scheint bis jetzt, daß Sekretin zwar die Säureproduktion des Magens hemmt, für Pepsin jedoch ein starker Stimulus darstellt (78). Dabei spielt die Innervation des Magens anscheinend keine entscheidende Rolle. BERSTAD und auch andere Autoren machten die Feststellung, daß Sekretin die Wirkung von Pentagastrin auf die Pepsinsekretion potenziert (17, 23, 85). Die Wirkung von Cholezystokinin (CCK) auf die Absonderung von Pepsin und Säure durch den Magen ist komplex (80). CCK, das eine dem Gastrin ähnliche Aminosäuresequenz aufweist, wirkt anscheinend wie Gastrin, wenn auch der Effekt wesentlich geringer ist. Wird CCK zusätzlich zu Gastrin verabreicht, so resultiert eine Abschwächung der Gastrinwirkung auf Säure- und Pepsinsekretion. Dieses Phänomen wird als kompetitive Hemmung eines starken Stimulus durch einen schwächeren am Rezeptor gedeutet. BROWN gelang kürzlich die Isolation eines weiteren Polypeptids aus dem Duodenum (24). Dieses aus 43 Aminosäuren bestehende Hormon hemmt sowohl Säure als auch Pepsin. Neuere Untersuchungen deuten auf die Bedeutung des Hypophysen-Nebennierensystems für die Magensekretion hin (82). Bei hypophysektomierten Ratten wurde eine Atrophie der Magenschleimhaut und insbesondere der Hauptzellen festgestellt. Adrenalektomie erzeugt bei Ratten eine Reduktion der Zahl der Hauptzellen und vermindert die Pepsinsekretion (13). Es ist auch bekannt, daß ein Morbus Addison gewöhnlich mit einer Achlorhydrie vergesellschaftet ist. Experimentelle Untersuchungen wiesen auch auf die Beeinflussung der Magensekretion durch bestimmte Prostaglandine hin (88). Ein weiteres wichtiges Stimulus für die Pepsinsekretion sind Kalziumionen (15, 104). Diese wirken wahrscheinlich indirekt über eine vermehrte Gastrinausschüttung und Erhöhung des Blutgastrinspiegels. Eine bekannte Tatsache ist, daß Patienten mit Adenoma der Parathyroidea häufiger an Ulcera duodeni erkranken. Ulcera duodeni wurden auch bei Patienten mit Hyperkalzämie im Gefolge einer chronischen renalen Dialyse beschrieben (44, 63). Magnesiumionen scheinen bezüglich der Pepsinsekretion eine dem Kalzium antagonistische Wirkung am Magen zu ent-

falten (BARRERAS). Vagotomie soll die Wirkung der Kalzium-Ionen auf die Pepsinsekretion aufheben (104).

C. ÄTIOLOGISCHE ROLLE DES PEPSIN BEI PEPTISCHEN ULZERA

Über die Rolle des Pepsins bei der Entstehung peptischer Ulzera ist bislang wenig bekannt. Sicher erscheint bisher, daß eine Hyperchlorhydrie allein nicht ausreicht, um ein peptisches Geschwür entstehen zu lassen. SEMB und MYKEN berichten von einem Patienten, der bei einer Basalsekretion von 112 mval HCl/Std. und normaler bis verminderter Pepsinsekretion keine peptischen Ulzera aufwies (103). Reizung des Magen-Darm-Traktes mit Säure und Pepsin erzeugte bei Ratten Ulzera mit Perforationen und Blutungen im Magen und Dünndarm (PIPER et al., SUN et al. und SCHIFFRIN et al.) (85, 104, 99, 100), während mit Säure allein nur oberflächliche Läsionen zu setzen waren (SCHIFFRIN) (100, 101). VENABLES wies an einem großen Kollektiv von Ulcus duodeni-Trägern nach, daß die " Aktivität " eines peptischen Ulcus mit einer hohen Pepsinsekretion vergesellschaftet ist. Patienten, bei denen nur Narben und keine frischen Ulzerationen nachweisbar waren, verhielten sich bezüglich der Pepsinausscheidung, jedoch nicht der Säureausscheidung, ähnlich wie asymptomatische Kontrollen (118). TAYLOR fand bei Patienten mit Ulcera duodeni - gegenüber Kontrollen - eine höhere Pepsin I-Konzentration im Magensaft (109). ELDER berichtet, daß nach Insulinstimulation bei aktiven Ulcera duodeni höhere Pepsinmengen als bei nicht-aktiven Ulcera duodeni und gesunden Probanden nachweisbar sind (37). Nach MAGEE besteht eine gleichermaßen erhöhte Pepsinsekretion bei allen Patienten mit Ulcera duodeni, unabhängig davon, ob frische Ulzerationen oder nur Vernarbungen im Duodenum vorhanden waren. Bei dieser Untersuchung war sowohl die basale, als auch die pentagastrinstimulierte Pepsinsekretion bei symptomatischen Patienten signifikant gegenüber Kontrollen gesteigert (79). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte auch SCHMIDT (102). DEIFLHARD wies eine Erhöhung der peptischen Aktivität in der basalen ebenso wie in der pentagastrinstimulierten Fraktion bei Ulcus duodeni-Trägern nach (33). Allerdings unterscheiden sich die vorliegenden Untersuchungen und die Arbeiten von DEIFLHARD durch die Methode der Pepsinbestimmung. Bereits 1961 hatte HIRSCHOWITZ auf die erhöhte Pepsinsekretion bei Patienten mit Ulzera duodeni hingewiesen. Zwischen Patienten mit Magengeschwüren und Kontrollper-

sonen waren damals bezüglich der meßbaren proteolytischen Aktivität keine signifikanten Unterschiede nachweisbar (49). In dieselbe Richtung weisen auch neuere Befunde von DEIFLHARD (33). Eine erhöhte Pepsinsekretion bei Ulcus duodeni-Trägern wiesen auch noch andere Autoren nach (14, 21, 22, 118). Auch bei Rezidivulzera nach Vagotomie scheint Pepsin eine maßgebliche Rolle zu spielen. ELDER et al. stellen bei Patienten, die nach einer Vagotomie ein Rezidivgeschwür entwickelten, eine signifikante Erhöhung sowohl in der basalen als auch in der insulinstimulierten Pepsinsekretion gegenüber asymptomatischen Kontrollen nach Vagotomie fest. Die Pepsinwerte der Patienten mit Ulcusrezidiven erreichten jedoch nicht die bei praeoperativen Ulcus duodeni-Trägern (38).

D. PEPSIN NACH VAGOTOMIE

Es wird allgemein anerkannt, daß die Pepsinsekretion vorwiegend durch cholinerge Impulse stimuliert wird. Fällt die vagale cholinerge Reizung weg, z.B. nach Vagotomie, - so vermutet man - müßte die Pepsinsekretion dadurch massiv beeinflußt werden. Die in experimentellen Untersuchungen erzielten Ergebnisse sind auf Grund der vielfältigen Vagotomieformen schwer vergleichbar und zum Teil auch widersprüchlich. Bei Tierexperimenten ergibt sich eine zusätzliche Schwierigkeit aus dem unterschiedlichen Verhalten von Spezies zu Spezies. EMAS und GROSSMAN fanden, daß eine Vagotomie die Pepsinsekretion bei Katzen deutlicher reduzierte, als bei Hunden; dies sowohl nach Stimulation mit Gastrin, wie auch mit Histamin (40, 41). HALLENBECK beobachtete bei Hunden nach proximaler gastral Vagotomie ohne Drainageoperation in der basalen Fraktion eine Reduktion der Pepsinsekretion sechs Monate nach der Vagotomie. Während der folgenden zwei Jahre änderte sie sich nicht mehr signifikant. Hingegen zeigte die Säuresekretion in der Basalperiode bereits nach sechs Monaten einen Anstieg auf über praeoperative Werte. Nach 24 Monaten lag die basale Säuresekretion signifikant über den Werten vor der Operation und fiel zu Beginn des zweiten Jahres postoperativ wieder leicht ab. Die Antwort der Säure- und Pepsinsekretion auf Histamingabe wurde gleichermaßen um ca. 40% reduziert (47).

VENABLES fand bei klinischen Untersuchungen am Menschen eine signifikante Reduktion sowohl der basalen als auch der Pentagastrin-

stimulierten Pepsin- und Säuresekretion nach trunkulärer Vagotomie mit Pyloroplastik wegen Ulcus duodeni. Dabei zeigte sich, daß die Reduktion der Pepsin- und vor allem der Gastricsinausscheidung bei Patienten mit aktiven Ulzerationen deutlicher ausfiel, als bei Personen mit Vernarbungen der Duodenalschleimhaut. Die Vagotomie führte zu einem deutlicheren Abfall der Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion verglichen mit der des Pepsins (111). AUBREY und FORREST beobachteten bei 10 Patienten mit trunkulärer und 3 mit selektiver Vagotomie eine deutliche Herabsetzung der Pepsin- und Säuresekretion. Die postoperativen Sekretionsmengen an Säure und Pepsin erreichten bei keiner der verwendeten verschiedenen Pentagastrindosen die praeoperativen Sekretionswerte. Die durch die Vagotomie verursachte Reduktion betrug in der Basalperiode 44%, in der stimulierten Phase 50 bis 55%. Die entsprechenden Werte für die basale und stimulierte Säuresekretion beliefen sich zwischen 69 und 74% (11). Ähnliche Befunde erhoben ROLAND et al. (92). CLARKE et al. fanden keinen Anhaltspunkt dafür, daß proximale gastrale Vagotomie und selektive Vagotomie die Magensekretion unterschiedlich beeinflussen. Bei beiden Vagotomieformen wurde die Pentagastrinstimulierte Pepsinsekretion weniger deutlich reduziert als die entsprechende Säuresekretion. (29). Einen signifikanten Abfall in der Pepsinsekretion in dem Zeitraum vom 10. Tag bis zum 1. - 4. Jahr nach selektiver Vagotomie und Pyloroplastik beobachtete MAGEE. 10 Tage nach der Operation war die Pepsinausscheidung gegenüber praeoperativen Werten nicht signifikant reduziert. Die Säuresekretion auf Pentagastringabe war nach 10-tägigem postoperativen Verlauf sehr viel stärker erniedrigt und erreichte nach 1 - 4 Jahren nur noch 35% der praeoperativen Werte (80). BRÜCKNER und KARRA-KOSTIS fanden eine Reduktion der basalen Pepsinkonzentration um 50% nach selektiv-proximaler Vagotomie und Pyloroplastik (HOLLE), in der pentagastrinstimulierten Periode jedoch eine bis zu 100%-ige Steigerung gegenüber Werten vor der Operation. Die Pepsingesamtmenge nahm in der Basalsekretion signifikant um ca. 73% ab, in der maximalstimulierten Periode jedoch um 65% zu (25, 61). ANDERSON und GROSSMAN beobachteten an Hunden nach Vagotomie eine postoperativ-signifikant höhere Pepsinsekretion auf Urecholin. Sie deuteten dies als eine Überregbarkeit der denervierten Zellen auf cholinerge Stimuli (10). Über einen Abfall der Magensekretion während der ersten drei Monate nach proximaler gastrischer Vagotomie ohne Drainageoperation berichtet ROLAND. Hierbei sah er einen

signifikanten Abfall der Pentagastrin-stimulierten Pepsinsekretion 10 Tage nach der Vagotomie um 40%; eine weitere Reduktion auf ca. 50% des präoperativen Wertes war statistisch nicht mehr signifikant. Die entsprechenden Säurewerte waren nach 10 und 90 Tagen um 50%, bzw. 65% herabgesetzt. Eine signifikante Verminderung der stimulierten Säuresekretion konnte zwischen dem präoperativen Wert und dem 10 Tage nach der Vagotomie ermittelt werden. Darüberhinaus fiel der Säureausstoß nach Pentagastrin auch noch zwischen dem 10. und 90. postoperativen Tag ab (89). Über den längerfristigen Verlauf nach Vagotomie liegen nur spärliche Ergebnisse vor. Einige Untersuchungen sprechen von einer partiellen vagalen Reinnervation, die jedoch ein Jahr nach der Vagotomie abgeschlossen sein dürfte (2, 3, 16, 45, 46, 60, 77). Dies äußerte sich in einer Zunahme der HOLLANDER-positiven Insulinteste (50) in diesem Zeitraum. Untersuchungen in unserer Klinik ergaben, daß 1 Jahr nach Selektiv-Proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik positive Insulinteste bei ca. 50% der Patienten auftreten (16). Ob dies von praktischer, klinischer Relevanz ist, bleibt fraglich (52). Damit einher geht angeblich auch ein Anstieg der Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion in der Periode zwischen dem 2. und 12. postoperativen Monat einher. Langzeitergebnisse über das Verhalten der Magensekretion und insbesondere des Pepsins, gibt es in der Literatur kaum. GRENALL et al. sprechen von einem gewissen Anstieg der Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion nach 4 Jahren. In diese Untersuchungen wurden auch Patienten mit inkompletter Vagotomie, d.h. partieller vagaler Reinnervation, einbezogen (45). JOHNSTON et al. fanden bei Langzeituntersuchungen von vagotomierten Patienten einen signifikanten Anstieg der Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion in der Zeit vom 3. bis 12. Monat nach der Operation. 2 Jahre nach der Hoch-Selektiven Vagotomie war der maximale Säureausstoß immerhin noch um 55% reduziert (60).

E. HEMMUNG DER PEPTISCHEN AKTIVITÄT

Diese Hemmung kann auf zwei Arten erreicht werden; entweder durch Unterdrückung der Pepsinsekretion durch Anticholinergika und Ganglienblocker, darüberhinaus auch durch Prostaglandin E₁, E₂, A₁, Betamimetika und Glukagon. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die hydrolytische Wirkung des Pepsins auf seine Substrate zu verhindern. Negative geladene Makroanionen reagieren mit dem positiv geladenen

Substrat und unterbinden so die Hydrolyse des Substrat durch Pepsin. Die peptische Aktivität wird bei diesem Reaktionsmechanismus nicht beeinflußt. Durch Alkalisierung des Magensaftes z.B. durch Gabe von Antacida kann bei entsprechend hohem pH das Pepsin inaktiviert und sogar irreversibel geschädigt werden. Einige hochpolymere Antacida wie Aluminiumhydroxid sollen einen spezifischen antipeptischen Effekt dadurch entfalten, daß sie Pepsinmoleküle durch Adsorption binden (4). Diese Ansicht ist jedoch nicht unumstritten (72). Durch physikalische Einkapselung der Enzymmoleküle sollen einige hochmolekulare sulfatierte Polysaccharide und gewisse Carageenine antipeptisch wirken. Von ANDERSON et al. stammen sehr genaue Arbeiten über den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen (7, 8, 9). Sie studierten die Wirkung von Chondroitinsulfat, Heparin, Carageen und Dextransulfat auf die peptische Aktivität in vitro ausführlich. Durch entsprechende Mengen dieser Inhibitoren wurde die peptische Aktivität gehemmt. Auffällig war, daß Dextran, das selbst keine antipeptische Potenz besitzt, bei intravenöser Verabreichung die Pepsinsekretion unterdrückt (94). Alle dieser antipeptischen Substanzen vermindern auch die Häufigkeit von Ulzera an pylorusligierten Ratten. VOCAC und ALPHIN berichten von einer antipeptischen Wirkung bei Ligninosulfaten (114). Besonders antiulzerogene und antipeptische Wirkung scheinen SN-263 (20, 39, 105, 106, 121) Carageenan (7, 8, 9, 39) und Carbo medicalis (39) aufzuweisen; Bentonit, ein aluminiumhaltiger Lehm, besitzt nach experimentellen Untersuchungen von OLESEN (84) eine eindrucksvolle antipeptische Aktivität, vermindert im Tierversuch die Häufigkeit künstlich gesetzter Ulzera und setzt im klinischen Versuch die Mortalität bei akut blutenden Geschwüren herab. Andere Autoren warnen vor einer möglicherweise schädlichen Wirkung mancher Pepsinhemmer. Einige Arbeiten (5, 58) zeigen, daß durch Antipeptika die Umwandlung von Pepsinogen in Pepsin beschleunigt wird. Dieser Vorgang soll sich vor allem bei Antipeptikakonzentrationen abspielen, die zur Hemmung des Pepsins nicht mehr ausreichen, bevorzugt bei pH 4. Die Spaltung des Pepsin-Pepsininhibitorkomplexes durch das Poyanion soll zu dieser paradoxen Erscheinung führen.

III. MATERIAL UND METHODIK

A. PROBANDEN

Untersucht wurden insgesamt 106 Personen. Davon dienten als Kontrollkollektiv 5 Probanden, bei denen kein Anhalt für eine Magen-Darmerkrankung bestand. Das praeoperative Kollektiv mit Ulcera duodeni umfaßte 32 Patienten. Darüberhinaus konnten 6 Patienten mit einem Magengeschwür untersucht werden. Die Diagnose konnte bei allen Patienten mit Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi radiologisch und endoskopisch gesichert werden. 17 Patienten mit Ulzera duodeni konnten auch 2 Monate nach durchgeführter selektiv-proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik (HOLLE) (51, 55) untersucht werden. Zusätzlich konnten 11 Patienten, bei denen kein praeoperativer Sekretionstest vorlag, 2 Monate nach selektiv-proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik (HOLLE) einer Magensekretionsanalyse unterworfen werden. Die Gruppe mit zweimonatigem postoperativen Verlauf setzte sich demnach aus 28 Personen zusammen. Ein zweites postoperatives Kollektiv bestand aus 14 Patienten, bei denen die selektiv-proximale Vagotomie mit Pyloroplastik (HOLLE) im Durchschnitt 20 Monate zurücklag. Es gelang auch bei 14 Patienten, die sich vor durchschnittlich 50 Monaten einer selektiv-proximalen Vagotomie mit Pyloroplastik (HOLLE) unterzogen hatten, die Magensekretion zu überprüfen. Die einzelnen prae- und postoperativen Kollektive zeigten eine ähnliche Zusammensetzung bezüglich Alter und Geschlecht. Die selektiv-proximale Vagotomie war bei jedem der Patienten wegen eines bestehenden Ulcus duodeni durchgeführt worden. Bei den Patienten nach selektiv-proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik (HOLLE) wurde Wert auf die Vollständigkeit der Vagotomie nach den Kriterien von HOLLANDER gelegt (50). Der postoperative Verlauf war bei allen Patienten ebenso komplikationslos wie beschwerdefrei. Es war auch möglich, 4 Patienten mit Ulcusrezidiven nach selektiv-proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik (HOLLE) und 3 Personen mit Rezidivulzera, bzw. Anastomosenulzera nach Magenresektion (BILLROTH II) zu untersuchen. Bei den Patienten mit wiederauftretenden Beschwerden nach Vagotomie lag die Operation mindestens 1 Jahr zurück.

B. GEWINNUNG DES MAGENSAFTES

Den Patienten wurde nach zwölfstündiger Nahrungskarenz eine Nasogastralsonde (Salem sump Tube, Fa. Sherwood, St. Louis, Mo., USA, Best. Nr.: MSH 218) so eingeführt, daß die Spitze im Antrum zu liegen kam. Während der Untersuchung nahmen die Probanden eine Linksseiten- oder Rückenlage ein. Die Aspiration des Magensaftes erfolgte kontinuierlich mit einer Absaugpumpe (medizinische Empyempumpe). Alle 10 Minuten wurde die Aspiration unterbrochen und das abgesaugte Magensekret gemessen. In den einzelnen Fraktionen wurde neben Volumen und pH-Wert die Pepsinkonzentration bestimmt. Zunächst wurde 10 Minuten lang das während der Nacht gebildete Magensekret abgehebert (= Nachtfraktion, Fraktion 1). Danach wurde während einer halben Stunde in 10-Minutenabständen die Nüchternsekretion gemessen. Die Summe der Säure- und Pepsinmengen, sowie der Volumina dieser drei basalen 10 Minuten-Portionen (Fraktionen 2, 3, 4) wurde mit 2 multipliziert. Der errechnete Wert ergab die Basalsekretion an Pepsin (BPO), Säure (BAO) und Magensaft (BVO) während einer Stunde.

Anschließend erfolgte die maximale Stimulation der Magensekretion mit 6 μ g Pentagastrin pro kg Körpergewicht (Gastrodiagnost, Fa. E. Merck, Darmstadt, Best. Nr.: 978). In 10 Minutenabständen wurde dann in einem Zeitraum von insgesamt 80 Minuten das Magensekret abgesaugt und gemessen (= Fraktion 5 bis 12). Die Säure- und Pepsinmengen der sechs 10 Minuten-Fraktionen nach der Stimulation (= Fraktion 5 bis 10) wurden ebenso wie deren Volumina addiert und als maximaler Ausstoß von Pepsin (BPO), Säure (MAO) und Volumen (MVO) pro Stunde bezeichnet. Die Fraktionen 11 und 12 (70 bzw. 80 Minuten nach Stimulation) wurden nicht zu der stimulierten Phase gerechnet und gesondert betrachtet.

C. AUSWERTUNG DER MAGENSÄFTE

1. Menge des Magensaftes

Diese wurde sofort in graduierten Glaszylindern abgelesen.

2. Magensäure

Mit dem Beckmann pH-Meter H3 wurde der pH-Wert gemessen. Von dem pH-Wert wurde mit Hilfe der MOORE'schen Umrechnungstabelle auf die Milliäquivalent H^+ /Liter geschlossen und die Gesamtsäuremenge pro 10 Minuten errechnet.

3. Bestimmung des Pepsins, bzw. der peptischen Aktivität

Diese wurde nach der Methode von BERSTAD durchgeführt (19). Als Substrat für die enzymatische Wirkung des Pepsins diente eine Lösung von Humanhämoglobin. Diese wurde nach der von NYMAN (19) angegebenen Methode hergestellt. Zitrat- oder Oxalatblut aus einer Blutkonserve wurde zentrifugiert (10 Min., 5000 U/min.), Plasma und weiße Blutkörperchen abgegossen und die roten Zellen sechsmal mit 0,15 M NaCl-Lösung gewaschen (10 Min., 4000 U/min.). Die roten Zellen wurden hämolysiert mit zwei Volumenteilen Aqua bidestillata, 0,2 N HCl wurde zugefügt bis pH 5,8 und der gefällte Niederschlag abzentrifugiert (10 Min., 4000 U/min.). Die überstehende Lösung wurde mit 0,2 N Natronlauge auf pH 7,1 gebracht und der gefällte Niederschlag abzentrifugiert (5 Min., 4000 U/min.). Die Konzentration der klaren Hämoglobininlösung wurde mit der Cyanhämoglobinemethode bestimmt. Die Hämoglobininlösung wurde später verdünnt und direkt benutzt, oder in tiefgefrorenen Portionen von 250 ml aufbewahrt. Die konzentrierte Stammlösung wurde aufgetaut und mit bidestilliertem Wasser auf einen Hämoglobingehalt von 2,5 g/100 ml verdünnt, filtriert und in den Kühlschrank gegeben. Die Haltbarkeit betrug hierbei 2 - 3 Wochen.

Die Substratlösung wurde in Reagenzgläsern (100 x 15/16 mm) durch Zugabe von 0,5 ml 0,3 N HCl zu 2,0 ml der 2,5 g%-igen Hämoglobininlösung hergestellt. Zur Herstellung der Enzymlösung wurden 0,1 ml des Magensaftes mit 9,9 ml 0,01 N HCl verdünnt. Von jedem Magensaft wurden zwei Verdünnungen hergestellt. Die Gläser mit den Substrat- und Enzymlösungen wurden in parallelen Reihen in einem Wasserbad von $25 \pm 0,1^{\circ}$ C plaziert und ca. 5 Minuten vorgewärmt. Die Proteolyse wurde durch Zugabe von 0,5 ml der Enzymlösung und der Substratlösung gestartet. Das Einpipettieren der Enzymlösungen geschah in einem Intervall von 20 Sekunden, so daß in einem Arbeitsgang alle 12 Magensaftfraktionen eines Patienten bestimmt werden konnten. Nach genau 10 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von 5,0 ml der 0,3 N Trichloressigsäure abgestoppt. Durch Schütteln wurde der Inhalt der Gläser sofort durchmischt. Anschließend wurde der Niederschlag durch Filtration über Schleicher & Schül-Filterpapier (Nr. 589³, Blauband, Ø 9 cm) entfernt. Drei Leerwerte wurden pro Arbeitsgang hergestellt. Bei diesen wurde die Trichloressigsäure vor der Enzymlösung zugegeben.

Die durch die Pepsinaktion auf das Hämoglobinsubstrat entstandenen

und in Trichloressigsäure gelösten Spaltprodukte wurden durch Messung des Filtrats bei einer Wellenlänge von 280 nm gegen eine Mischung der 3 Leerwerte in einem Beckman-DU-Spektralphotometer bestimmt.

Als Pepsinstandard bei der Erstellung einer Eichkurve wurde eine lyophilisierte Zubereitung aus Schweinemukosa der Fa. E. Merck mit einer Aktivität von 15 mAnson-Units/mg verwendet (Best. Nr.: 7191 LAB., für biochem. Zwecke). 30 mg dieses kristallinen Pepsinpräparates wurden in wenig Aqua bidest. gelöst und mit 0,01 N HCl auf eine Konzentration von 3 mg% verdünnt. Zur Anfertigung der Eichkurve wurden 0,1 - 0,5 ml (3 - 15 ug) der Pepsinstandardlösung mit dem Substrat inkubiert. Erst nach der Beendigung der Reaktion durch Zugabe von Trichloressigsäure wurde mit Aqua bidest. auf das endgültige Volumen von 3,0 ml aufgefüllt. Bei Nichtbeachtung dieser Reihenfolge würde ein ungleichmäßiger Verlust an peptischer Aktivität resultieren (19).

Aus der mit käuflichem Pepsin erstellten Eichkurve ergab sich folgende Beziehung zwischen Extinktion bei 280 nm und der Pepsinkonzentration im Magensaft:

$$\text{Pepsin mg/l} = \text{Ext. 280 nm} \times 4137,9$$

Auf dieser Umrechnungsformel basieren alle Angaben über Pepsinkonzentration in mg/l und Pepsinmenge in mg, die in dieser Arbeit erscheinen.

D. IN VIVO - TEST DES ANTIPEPTIKUMS EMD 20138

Von der Fa. Merck, Darmstadt, wurde uns EMD 20138 (81) in Beuteln à 10 ml zur Erprobung an Patienten zur Verfügung gestellt. Dabei sollte die anti-peptische Wirkung dieses Präparates kritisch überprüft werden. Zunächst wurde EMD 20138 zwei Patienten mit Ulcusrezidiven nach SPV + PP und einem mit wiederauftretenden Beschwerden nach Magenresektion verabreicht. Um Werte an einem größeren Kollektiv zu gewinnen, wurden auch acht Patienten, bei denen nach einer SPV + PP keine Beschwerden mehr auftraten, in den Versuch mit einbezogen. Zwischen den beiden Untersuchungsgängen mit und ohne EMD 20138 war im Durchschnitt ein Abstand von einer Woche. Der Ablauf unterschied sich sonst nicht von den sonstigen Sekretionsanalysen. Die Applikation von EMD 20138 erfolgte durch eine Nasogastralsonde

zu Beginn der Nachtfraction, der ersten und der letzten stimulierten 10 Minutenfraction. 10 ml einer Lösung von EMD 20138 wurden mit 10 ml Aqua fontis vermischt und mit einer Rekordspritze über die Magensonde instilliert. Mit 10 ml Aqua fontis wurde die Sonde nachgespült. Um Verlust durch den Pylorus möglichst gering zu halten und eine optimale Verteilung von EMD 20138 im Magenlumen zu erzielen, wurde bei der Instillation von EMD 20138 die Magensonde etwas zurückgezogen, so daß die Spitze der Sonde vorübergehend im Fundusbereich zu liegen kam. Nach Eingabe des gelösten Antipeptikums wurde der Patient aufgefordert, sich jeweils eine Minute nach rechts, links und auf den Bauch zu drehen. Für den weiteren Untersuchungsgang nahm dann der Patient wieder die normale Linksseitenlage ein.

E. VORVERSUCH ZUR HALTBARKEIT DES PEPSIN IN MAGENSÄFTEN

Bei sechs Patienten wurde in den jeweils 12 Magensaftfraktionen sofort nach der Abnahme pH-Wert und Pepsinkonzentration bestimmt. Danach wurde jede Fraction in zwei gleiche Portionen aufgeteilt. Bei der einen Untersuchungsreihe wurden die Magensäfte in tiefgefrorenem Zustand aufbewahrt. Viele Untersucher lagern bei Sekretionsversuchen die Magensäfte in dieser Weise und führen die Pepsinbestimmung erst nach einiger Zeit aus. Die insgesamt 36 Magensaftportionen der ersten drei Patienten wurden bei -18°C , die 36 Säfte der anderen drei Probanden bei -36°C eingefroren. Nach siebentägiger Lagerung wurden die Magensäfte wieder aufgetaut und die noch vorhandene peptische Aktivität bestimmt. Um die Effekte der Lagerungszeit und der Lagerungstemperatur differenzieren zu können, wurde die zweite Portion der gleichen Magensäfte 7 Tage bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlschrank aufbewahrt und anschließend die Veränderung der peptischen Aktivität gemessen. Bei einem Patienten konnte zwar der Effekt der siebentägigen Lagerung bei -36°C studiert werden, die zweite Hälfte der 12 Magensaftportionen ging jedoch verloren und konnte infolgedessen nicht untersucht werden. Die Gruppe, deren Magensäfte 7 Tage bei $+4^{\circ}\text{C}$ gelagert wurden, umfaßte demnach nur 5 Patienten, d.h. 60 Magensaftfraktionen.

F. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Bei den 17 Patienten mit Sekretionswerten vor und nach SPV + PP und in den Vorversuchen zur Haltbarkeit von Pepsinlösungen wurde ebenso wie bei der Erprobung des Antipeptikums EMD 20138 der t-Test für gepaarte Werte bei der statistischen Auswertung angewendet. Ansonsten wurde der t-Test für ungepaarte Werte benutzt. Zur statistischen Beurteilung von linearen Zusammenhängen, wie es bei den Vorversuchen der Fall war, wurde der Korrelationskoeffizient herangezogen (95). Die Rechenarbeiten wurden zum Teil auf einem programmierbaren Hewlett-Packard-Komputer durchgeführt.. Standardabweichungen (SEM) wurden in Klammern hinter den Mittelwerten angegeben, z.B. 15 (± 8) mg Pepsin. Ein Befund wurde dann als statistisch signifikant betrachtet, wenn sich die Mittelwerte auf dem 5%-Niveau unterschieden, d.h. wenn $p < 0,05$. Waren die Beobachtungen auch auf dem 1%-Niveau signifikant, so wurde dies gesondert angegeben ($p < 0,01$).

IV. ERGEBNISSE

A. VORVERSUCHE

1. Effekt von siebentägiger Lagerung bei +4° C

Bei dieser Versuchsreihe ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Pepsinkonzentration des Magensaftes, bestimmt unmittelbar nach der Abnahme und nach siebentägiger Lagerung bei +4° C. Stellt man die Säurekonzentration der einzelnen Proben der jeweiligen prozentualen Veränderung der peptischen Aktivität gegenüber, so ergibt sich zwar eine schwache Abhängigkeit, der entsprechende Korrelationskoeffizient ist mit 0,081 jedoch auf dem 5%-Niveau nicht signifikant. Die mittlere Abnahme der peptischen Aktivität bei allen 60 Proben beträgt 1,3%. Sie ist nicht signifikant ($p < 0,05$). Die Pepsinkonzentration nahm in den basalen Proben um 2,6%, in den stimulierten um 0,6% ab. Auch dieser Unterschied konnte statistisch nicht gesichert werden.

2. Effekt von siebentägiger Lagerung bei -18° C auf die peptische Aktivität

Auch bei dieser Versuchsreihe, die den Einfluß von siebentägiger Lagerung bei -18° C auf die Pepsinkonzentration aufzeigen sollte, fanden sich keine wesentlichen statistisch signifikanten Unterschiede. Zwar war die 6. Fraktion (30 Min. nach Pentagastrinstimulation) nach sieben Tagen bei -18° C signifikant erniedrigt ($p < 0,05$), bei den übrigen Fraktionen konnte jedoch kein Anhalt dafür gewonnen werden, daß Aufbewahrung bei -18° C die Ergebnisse verfälscht. Die Pepsinbestimmung nach siebentägiger Lagerung ergab eine Abnahme um durchschnittlich 9,1%, diese Reduktion konnte aber statistisch nicht gesichert werden. Weder der BPO, noch der MPO waren auf dem 5%-Niveau signifikant erniedrigt, ebenso war der Abfall in den basalen Fraktionen gegenüber denen nach Pentagastrinstimulation nicht signifikant größer. Eine Beziehung zwischen Säurekonzentration und Abfall der Pepsinkonzentration war nicht zu erkennen. Der Korrelationskoeffizient war mit $r = 0,206$ auf dem 5%-Niveau nicht signifikant.

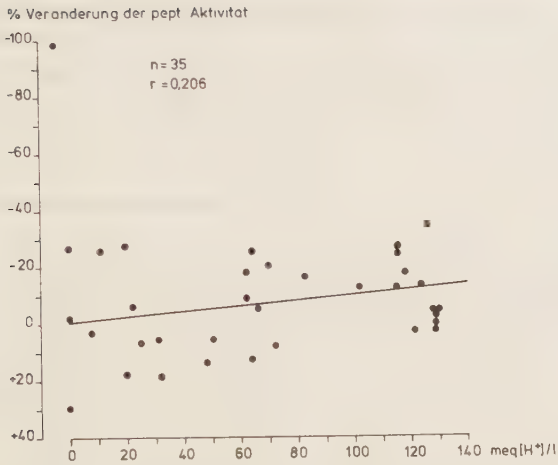


Abb. 1 Veränderung der pept. Aktivität von Magensäften nach siebentägiger Lagerung bei -18°C , in Abhängigkeit von der Säurekonzentration ($n = 35$).

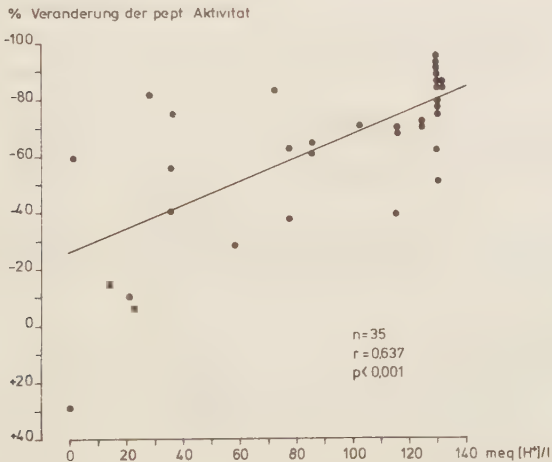


Abb. 2 Beziehung zwischen Abnahme der peptischen Aktivität und der Säurekonzentration nach siebentägiger Lagerung bei -36°C .

3. Effekt von siebentägiger Lagerung bei -36° C auf die peptische Aktivität

Nach siebentägiger Lagerung bei -36° C ergab die Bestimmung der noch vorhandenen peptischen Aktivität einen massiven Abfall in der Pepsinkonzentration. Im Gegensatz zu den basalen Fraktionen (Fraktion eins bis vier), bei denen die Abnahme der peptischen Aktivität statistisch nicht gesichert werden konnte, war bei den Portionen, die 10, 20, 30, 50 und 60 Min. nach Pentagastrinstimulation abgenommen worden waren (= Fraktion 5, 6, 7, 9, 11) und bei der MPO die gemessene peptische Aktivität signifikant reduziert ($p < 0,01$). Die übrigen stimulierten Fraktionen und die BPO hingegen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede vor und nach dem Tiefgefrieren. Die Reduktion der Pepsinkonzentration in den basalen Proben betrug im Mittel 44,8% ($n = 12$), in den stimulierten Fraktionen 73,6% ($n = 21$). Bei den Proben nach Stimulation war die Abnahme statisch signifikant ($p < 0,01$), während dies bei der Basalperiode nicht der Fall war. Es konnte auch ein Zusammenhang zwischen Abnahme der peptischen Aktivität und der H^{+} - Ionenkonzentration der Proben hergestellt werden. Der Korrelationskoeffizient hierfür war mit $r = 0,637$ auf dem 1%-Niveau signifikant ($p < 0,01$). Die Abnahme der peptischen Aktivität war der Säurekonzentration der Proben direkt proportional.

4. Bestimmung des methodischen Fehlers

Bei der 18fach-Bestimmung einer Probe ergab sich als Mittelwert 254 mg/ml mit einer Standardabweichung von 20,7 mg/ml.

B. VERÄNDERUNG DER MAGENSEKRETION BEI SIEBZEHN PROBANDEN ZWEI MONATE NACH SELEKTIV - PROXIMALER VAGOTOMIE MIT PYLOROPLASTIK (HOLLE)

1. Magensaftvolumen

- In der Nachtfraction (10 Min.) beträgt das durchschnittliche Magensaftvolumen vor SPV 67,8 ($\pm 24,6$) ml und nach SPV 50,4 ($\pm 18,3$) ml. Es resultiert eine durchschnittliche Abnahme der Magensaftmenge um 25,7% ($p < 0,05$).
- In der Basalsekretion beträgt das durchschnittliche Magensaftvolumen vor SPV 214 ($\pm 69,4$) ml/h und nach SPV 120,6 ($\pm 18,3$) ml/h. Es resultiert eine Abnahme der Sekretmenge postoperativ um 43,7% ($p < 0,01$).

c) In der Pentagastrin-stimulierten Sekretion beträgt das durchschnittliche Magensaftvolumen vor SPV 369 (± 104) ml/h und nach SPV 215,9 ($\pm 66,4$) ml/h. Es ergibt sich somit eine durchschnittliche Reduktion der Sekretmenge um 41,6% ($p < 0,01$) postoperativ.

2. Pepsin

a) Pepsinkonzentration

Die Pepsinkonzentration beläuft sich in der Nachtfraktion vor SPV auf 608,3 mg/l, nach SPV auf 150,9 mg/l. Es resultiert eine signifikante Reduktion um 75,2% ($p < 0,01$). In der Basalperiode liegt die Pepsinkonzentration praeoperativ bei durchschnittlich 553,1 mg/l, postoperativ bei 78,9 mg/l. Sie nimmt signifikant um 85,7% ab ($p < 0,01$). In den sechs Fraktionen, die 10 bis 60 Min. nach Stimulation mit Pentagastrin abgenommen wurden, liegt die Konzentration vor SPV bei 561,4 mg/l, nach SPV bei 465,3 mg/l. Dieser Abfall um durchschnittlich 17,1% war in den ersten fünf stimulierten Fraktionen nicht signifikant: lediglich 60 Min. nach Stimulation war die Reduktion der Pepsinkonzentration statistisch signifikant ($p < 0,01$), ebenso wie in den Fraktionen 11 und 12 (70 bzw. 80 Min. nach Stimulation).

b) Pepsingesamtmenge

Die Gesamtpepsinmenge nimmt in der Nachtfraktion von 40,4 ($\pm 16,1$) mg vor SPV auf 8,5 (± 12) mg nach SPV ab. Diese Reduktion um 79% ist statistisch signifikant ($p < 0,01$). In der Basalsekretion (BPO) ist ein Abfall von 119 (± 6) mg/h (vor SPV) auf 9,9 ($\pm 11,1$) mg/h (nach SPV) zu beobachten. Der BPO wird durch die SPV somit um 91,7% signifikant reduziert ($p < 0,01$). In der stimulierten Phase (10 bis 60 Min. nach Pentagastrininjektion) wird die MPO von praeoperativ 206,3 ($\pm 86,5$) mg/h auf 102,4 ($\pm 49,6$) mg/h postoperativ herabgesetzt. Diese 50,4%-ige Abnahme ist auf dem 1%-Niveau signifikant. Die basalen 10-Min.-Fraktionen waren bezüglich der Pepsingesamtmenge alle auf dem 1%-Niveau signifikant reduziert, ebenso wie die Proben 30, 40 und 50 Min. nach Stimulation (= Fraktion 7, 8, 9). Auf dem 5%-Niveau signifikant war die Abnahme der Proben, die 10, 20 und 60 Min. nach Pentagastringabe abgenommen wurden (= Fraktion 5, 6, 10). 70 bzw. 80 Min. nach Stimulation (= Fraktion 11, 12) erreicht die Pepsingesamtmenge praeoperativ wieder die basalen Werte. Postoperativ bleiben die Werte der Fraktionen 11 und 12 noch über denen der basalen Proben (= Fraktion 2, 3, 4).

Um den Effekt, der durch die Stimulation mit Pentagastrin erzielt wurde, richtig zu erfassen, wurden deshalb hier ebenso wie bei den anderen Untersuchungen die Fraktionen 11 und 12 nicht zu den stimulierten Fraktionen gerechnet. Beide Fraktionen wurden durch die SPV signifikant reduziert ($p < 0,05$).

3. Säure

a) Säurekonzentration

In der Nachtfraktion ist ein Abfall von 37,0 meq H^+ /l vor SPV auf 0,9 meq H^+ /l nach SPV zu beobachten. Die Abnahme beträgt 97,6%. Sie ist auf dem 1%-Niveau signifikant ($p < 0,01$).

In den basalen Fraktionen nimmt die Konzentration von 41,2 meq H^+ /l präoperativ auf 0,6 meq H^+ /l postoperativ ab. Es resultiert eine durchschnittliche Reduktion der Säurekonzentration um 98,5%, die statistisch signifikant ist ($p < 0,01$).

In den stimulierten Fraktionen beläuft sich die Säurekonzentration vor SPV auf durchschnittlich 90,1 meq H^+ /l, nach SPV auf 40,1 meq H^+ /l. Diese Abnahme um 55% konnte auch statistisch gesichert werden ($p < 0,01$).

b) Säuregesamtmenge

In der Nachtfraktion beträgt die durchschnittliche Säuresekretion 2,5 (± 18) meq H^+ präoperativ und 0,04 ($\pm 0,007$) meq H^+ postoperativ. Es resultiert somit eine signifikante Reduktion der Säurekonzentration um 98,4% ($p < 0,01$).

Der BAO beträgt vor SPV 9,7 ($\pm 7,01$) meq H^+ /h. Es ergibt sich eine durchschnittliche Verminderung der Säuresekretion um 99,5% die auch statistisch gesichert werden konnte ($p < 0,01$).

In der Pentagastrin-stimulierten Sekretion (= MAO) liegt die durchschnittliche Säuresekretion präoperativ bei 34,5 ($\pm 13,01$) meq H^+ /h, postoperativ bei 10,4 (± 9) meq H^+ /h. Die durchschnittliche Abnahme der Säuresekretion nach SPV beläuft sich auf 69,8%. Auch sie ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

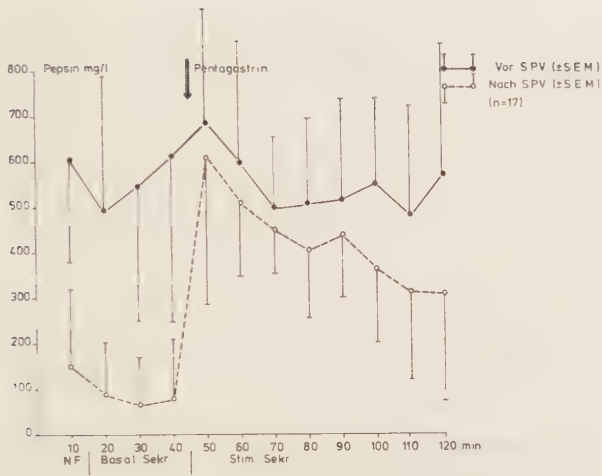


Abb. 3 Veränderung in der Pepsinkonzentration nach SPV

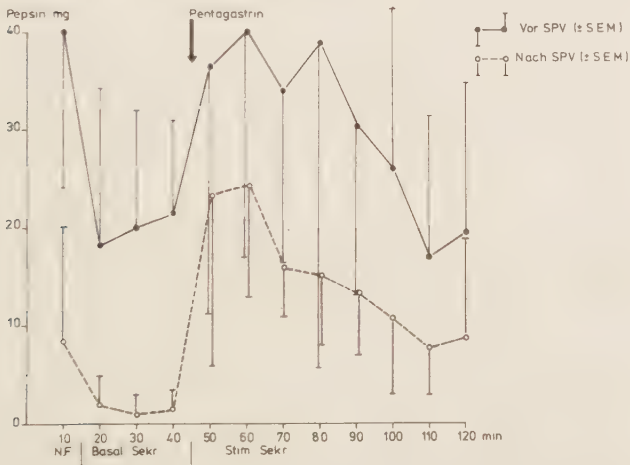


Abb. 4 Veränderung in der Pepsingesamtmenge nach SPV. Mittelwerte mit Standardabweichung (s. E.)

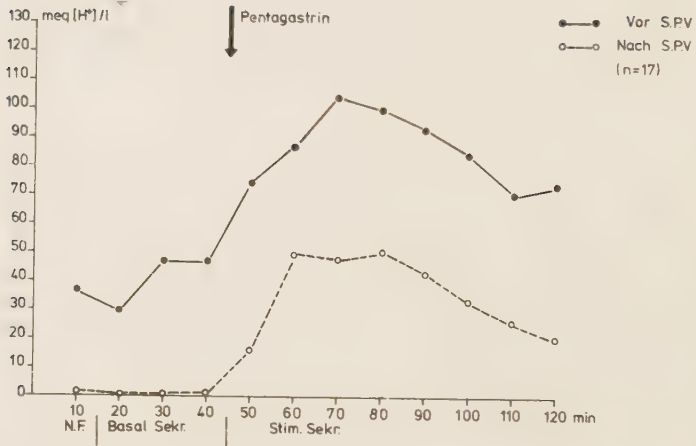


Abb. 5 Veränderung in der Säurekonzentration nach SPV

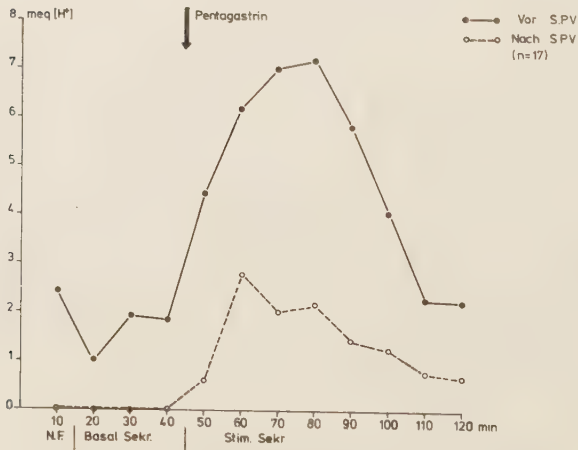


Abb. 6 Veränderung in der Säuregesamtmenge nach SPV

C. BEOBACHTUNG DER MAGENSEKRETION NACH SPV + PP BEI PATIENTEN-KOLLEKTIVEN MIT UNTERSCHIEDLICH LANGEM POSTOPERATIVEM VERLAUF
Wie schon erwähnt, (siehe Kapitel II, Abs. A) wurden bei dieser Untersuchung Patientengruppen mit verschieden langem Zeitabstand zur Operation gebildet; diese wurden untereinander sowie mit einem praeoperativem Kollektiv mit Ulcus duodeni verglichen. Unter den 32 praeoperativen Patienten und den 27 Probanden mit zweimonatigem postoperativem Verlauf befinden sich die im vorigen Kapitel (III, B) gesondert abgehandelten 17 Patienten, die sowohl vor als auch nach erfolgreicher SPV + PP untersucht werden konnten. Die statistische Auswertung in diesem Abschnitt erfolgte mit Hilfe des t-Testes für ungepaarte Werte.

Um die nun folgenden Ausführungen zu vereinfachen, wurde die Probandengruppe, deren Vagotomie im Durchschnitt zwei Monate zurücklag, als " kurzfristig-postoperativ ", die mit durchschnittlich zwanzigmonatigem postoperativem Verlauf als " mittelfristig-postoperativ " und die Gruppe mit fünfzigmonatigem postoperativem Verlauf als " langfristig-postoperativ " bezeichnet.

Die in Klammern hinzugefügten Prozentzahlen bei postoperativen Werten geben an, wieviel Prozent des jeweiligen praeoperativen Wertes postoperativ noch vorhanden sind.

1. Magensaftvolumen

Bei der Nachtfraktion betrug der praeoperative Wert 59,9 (± 28) ml. 2 Monate nach SPV ergaben sich 49,5 ($\pm 17,8$) ml (das entspricht 82,6% des praeoperativen Wertes), 20 Monate nach SPV 41,1 ($\pm 25,1$) ml (= 66,6% des praeop. Wertes) und nach 50 Monaten 53,8 ($\pm 21,3$) ml (= 89,8%). Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven waren bei der Nachtfraktion nicht festzustellen.

In der Basalsekretion belief sich der praeoperative BVO auf 184,1 ($\pm 76,8$) ml/h. Bei dem Kollektiv mit zweimonatigem postoperativem Verlauf konnten 116,5 ($\pm 39,4$) ml/h (63,3%), 20 Monate nach SPV 92,9 ($\pm 46,4$) ml/h (= 50,5%) und 60 Monate nach SPV 155,6 ($\pm 54,7$) ml/h (= 84,5%) gemessen werden. Nur der praeoperative und der kurzfristig-postoperative BVO waren signifikant voneinander verschieden ($p < 0,01$).

In der Pentagastrin-stimulierten Phase ergaben sich folgende Ergebnisse:

Beim praeoperativen Kollektiv wurde ein MVO von 339,7 ($\pm$ 89,1) ml/h ermittelt; 2 Monate nach SPV waren noch 204,8 ($\pm$ 67,4) ml/h (das sind 60,2%), 20 Monate nach SPV 164,9 ($\pm$ 61,1) ml/h (= 48,5%) und nach 50 Monaten 220,1 ($\pm$ 85,5) ml/h (= 64,8%) vorhanden.

Zwischen dem praeoperativen und dem kurzfristig-postoperativen Kollektiv waren signifikante Differenzen in den Fraktionen 5 und 11 ($p < 0,05$) und hochsignifikante Unterschiede in den Fraktionen 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, sowie bei der MVO ($p < 0,01$) zu beobachten. Signifikant erniedrigt waren auch die Werte des langfristig-postoperativen Kollektivs gegenüber den entsprechenden des mittelfristig-postoperativen Kollektivs in den Fraktionen 2, 5, 6 ($p < 0,05$), hochsignifikant reduziert in den Fraktionen 4 und 11, sowie in der BVO ($p < 0,01$).

2. Pepsin

a) Pepsinkonzentration

In der Nachtfraktion sind die Differenzen zwischen dem praeoperativen einerseits und den einzelnen postoperativen Kollektiven fast identisch. Der praeoperative Wert beläuft sich hier auf 556,2 mg/l. 2 Monate nach SPV sind noch 127,8 mg/l (= 23% des praeoperativen Wertes).., 20 Monate nach SPV noch 197,1 mg/l (= 35,4%) und 50 Monate nach SPV 115,5 mg/l (= 20,8%) in der Nachtfraktion vorhanden. Signifikant auf dem 1%-Niveau ist lediglich die Differenz zwischen dem praeoperativen und den einzelnen postoperativen Kollektiven ($p < 0,01$). Innerhalb der postoperativen Kollektive sind hier keinerlei Unterschiede festzustellen.

Die Werte der Basalperiode verhalten sich ähnlich denen der Nachtfraktion. Hier belief sich die praeoperative Pepsinkonzentration auf 563, 5 mg/l. Kurzfristig-postoperativ sind 80,0 mg/l, das sind noch 14,2% des praeoperativen Wertes, nach 20 Monaten 120,1 mg/l (= 21,3%) und 50 Monate nach SPV noch 83,6 mg/l (= 14,8%) zu messen. Signifikant ist wiederum nur die Differenz zwischen dem praeoperativen und den jeweiligen postoperativen Werten ($p < 0,01$).

In der Pentagastrin-stimulierten Phase betrug die praeoperative Pepsinkonzentration durchschnittlich 572,4 mg/l. Kurzfristig-postoperativ wurde eine durchschnittliche Konzentration von 457,9 mg/l (= 80% des praeoperativen Wertes). 20 Monate nach SPV 373,8 mg/l

(= 65,3%) und nach 50 Monaten 323,7 mg/l (= 56,6%) festgestellt. Die Werte 2 Monate nach SPV waren gegenüber praeoperativen in den Fraktionen 5, 6, 9 auf dem 5%-Niveau ($p < 0,05$) und in den Fraktionen 10, 11, 12 auf dem 1%-Niveau ($p < 0,01$) signifikant reduziert. Zwischen praeoperativem und langfristigem postoperativem Kollektiv ergaben sich hochsignifikante Differenzen ($p < 0,01$) in allen stimulierten Fraktionen, ebenso wie in den Fraktionen 11 und 12. Zwischen den einzelnen postoperativen Kollektiven waren keine signifikanten Unterschiede zu ermitteln.

b) Pepsingesamtmenge

In der Nachtfraktion beträgt die durchschnittliche Pepsinsekretion praeoperativ 35 ($\pm 23,7$) mg, kurzfristig-postoperativ 6,7 ($\pm 10,1$) mg (das sind 19,1% der praeoperativen Sekretion), mittelfristig-postoperativ 7,9 ($\pm 10,4$) mg (= 22,6%) und langfristig-postoperativ 6,9 ($\pm 9,2$) mg (= 19,7%). Die Unterschiede zwischen dem praeoperativen Kollektiv und den einzelnen postoperativen sind hochsignifikant ($P < 0,01$), nicht jedoch die Differenz zwischen den jeweiligen postoperativen.

Die in der Basalperiode gemessenen Pepsinmengen (= BPO) belaufen sich vor SPV auf durchschnittlich 107,5 ($\pm 72,5$) mg/h. Zwei Monate nach SPV sind noch 9,6 ($\pm 11,4$) mg/h, also 8,9% des praeoperativen Ausgangswertes, 20 Monate nach SPV 11,5 ($\pm 15,4$) mg/h (= 10,7%) und 50 Monate nach SPV im Durchschnitt 12,8 ($\pm 10,1$) mg/h (= 11,9%) vorhanden.

Nach Stimulation mit Pentagastrin werden vor SPV durchschnittlich 190,3 ($\pm 74,7$) mg Pepsin pro Stunde sezerniert. Der postoperative MPO beträgt 2 Monate nach SPV 96,9 ($\pm 47,0$) mg/h, das sind noch 50,9%. 20 Monate nach SPV 71,6 ($\pm 69,0$) mg/h (= 37,6%) und 50 Monate nach SPV 72,9 ($\pm 47,8$) mg/h (= 38,3%). Alle Fraktionen der Basalperiode sowie der stimulierten Phase und der Fraktionen 11 und 12 sind bei dem kurzfristig-postoperativen Kollektiv, ebenso wie bei den mittelfristig- und langfristig-postoperativen gegenüber den praeoperativen Werten hochsignifikant reduziert ($p < 0,01$). Innerhalb der einzelnen postoperativen Kollektive sind keine signifikanten Differenzen zu erkennen. In der postoperativen Phase scheinen auch hier keine wesentlichen Veränderungen mehr abzulaufen.

3. Säure

a) Säurekonzentration

Vor SPV beträgt die Säurekonzentration in der Nachtfraktion 34,2 meq H^+ /l. Zwei Monate nach SPV beläuft sie sich auf 0,7 meq H^+ /l, das entspricht 2,1% des praeoperativen Wertes. 20 Monate nach SPV auf 0,8 meq H^+ /l (= 2,3%) und nach 50 Monaten ebenso auf 0,8 meq H^+ /l. Signifikant ist wiederum lediglich die Differenz zwischen praeoperativen und postoperativen Werten ($p < 0,01$). In der Basalperiode ist vor SPV eine Säurekonzentration von 33,0 meq H^+ /l zu beobachten. Zwei Monate nach SPV fällt dieser Wert auf 0,8 meq H^+ /l, entsprechend 2,4% des Ausgangswertes ab. 20 Monate nach SPV liegt die basale Säurekonzentration bei durchschnittlich 2,0 meq H^+ /l (= 6,1%) und 50 Monate nach SPV bei 0,1 meq H^+ /l (= 0,3%). Die Differenzen zwischen den postoperativen Kollektiven sind nicht signifikant. Zwischen praeoperativen und postoperativen Werten sind jedoch auch hier hochsignifikante Unterschiede festzustellen ($p < 0,01$).

In der Pentagastrin - stimulierten Phase liegt der praeoperative Wert bei 94,6 meq H^+ /l. Zwei Monate nach SPV sind noch 36,9 meq H^+ /l (= 39,0%), 20 Monate postoperativ noch 28,9 meq H^+ /l (= 30,6%) und 50 Monate nach SPV noch 29,6 meq H^+ /l (= 31,3%) des praeoperativen Ausgangswertes zu messen.

Die Fraktionen fünf bis zwölf der drei postoperativen Kollektive sind hochsignifikant gegenüber den entsprechenden praeoperativen Werten reduziert ($p < 0,01$). Innerhalb der postoperativen Kollektive sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

b) Gesamtsäuremenge

In der Nachtfraktion ist vor SPV eine durchschnittliche Säuresekretion von 2,2 ($\pm 2,1$) meq H^+ zu beobachten; zwei Monate nach SPV beträgt der nächtliche Säureausstoß im Durchschnitt 0,1 ($\pm 0,1$) meq H^+ (das entspricht 4,6% des praeoperativen Ausgangswertes). Diese Säuremenge von 0,1 ($\pm 0,1$) meq H^+ ist auch 20 und 50 Monate nach SPV zu beobachten.

In der Basalperiode liegt der BAO bei durchschnittlich vor SPV 6,9 ($\pm 6,4$) meq H^+ /h, 2 Monate nach SPV bei 0,1 ($\pm 0,2$) meq H^+ /h (das sind noch 1,5%), 20 Monate nach SPV bei 0,2 ($\pm 0,6$) meq H^+ /h (= 3%) und 50 Monate nach SPV bei durchschnittlich 0,1 ($\pm 0,1$) meq H^+ /h (= 1,5%).

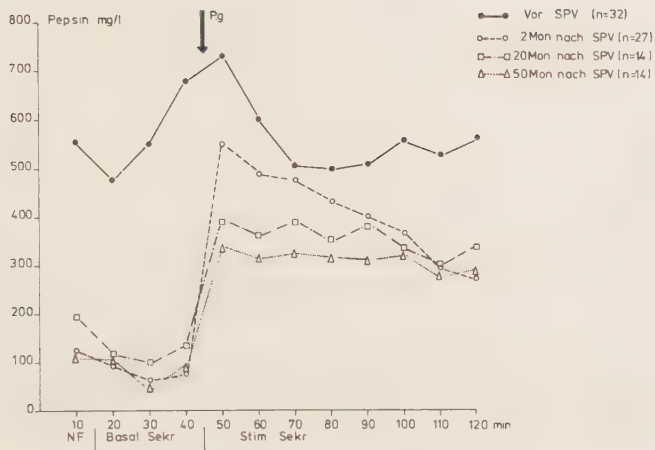


Abb. 7 Veränderung der Pepsinkonzentration nach SPV

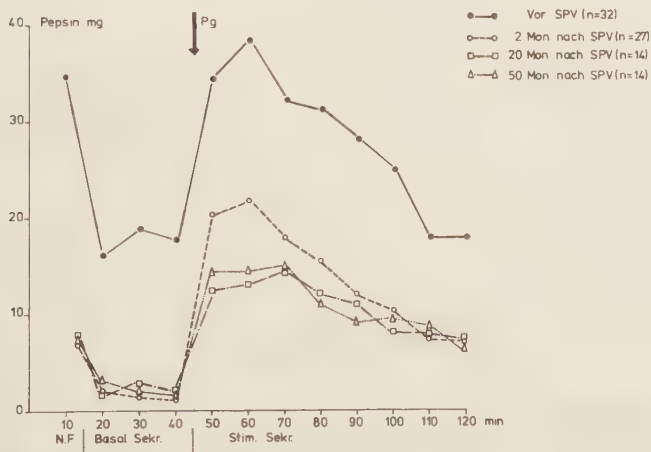


Abb. 8 Veränderung der Pepsingesamtmenge nach SPV

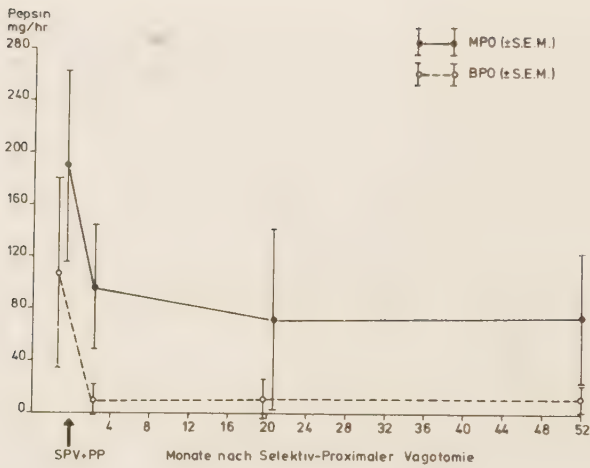


Abb. 9 Veränderung der BPO und MPO nach SPV. Mittelwerte mit Standardabweichung (S. E.)

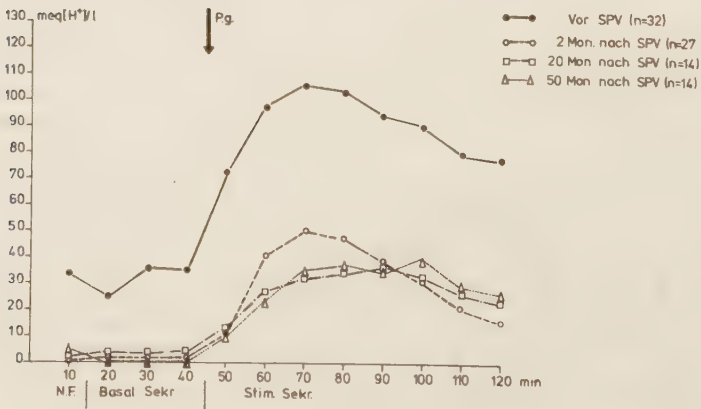


Abb. 10 Veränderung der Säurekonzentration nach SPV

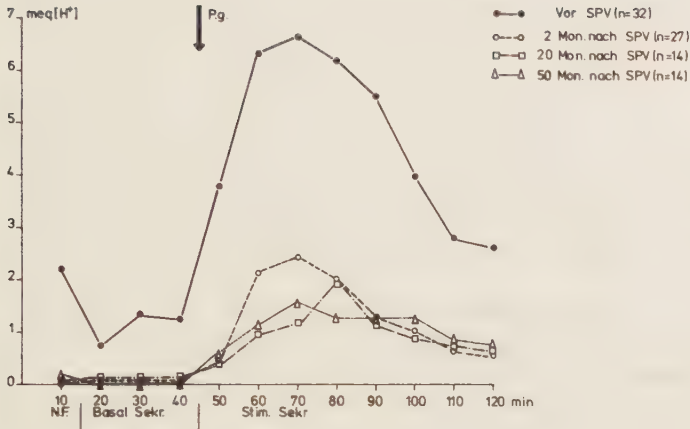


Abb. 11 Veränderung der Säuregesamtmenge nach SPV

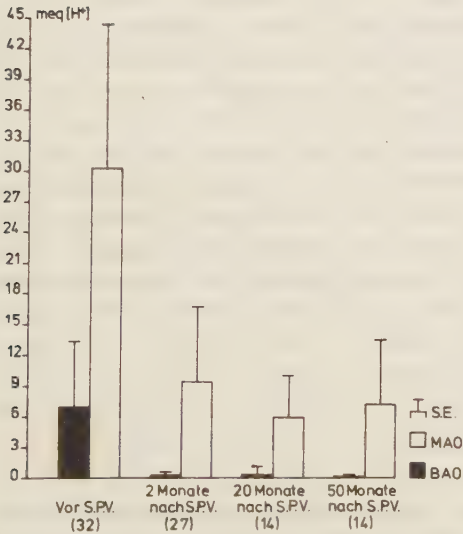


Abb. 12 Veränderungen im BAO und MAO (meq H^+ /h) nach SPV. Mittelwerte und Standardabweichung (S. E.)

Nach Pentagastrin-Stimulation ist praeoperativ ein MAO von $32,2$ ($\pm 12,0$) meq H^+ /h zu messen. Kurzfristig-postoperativ ist ein MAO von $9,4$ ($\pm 8,3$) meq H^+ /h, das entspricht noch $29,2\%$ des praeoperativen Wertes, Mittelfristig-postoperativ noch $6,0$ ($\pm 5,0$) ($= 18,6\%$) und langfristig-postoperativ schließlich noch $7,0$ ($\pm 6,5$) meq H^+ /h entsprechend $21,7\%$ vorhanden. Alle postoperativen Fraktionen (1 - 12) sind gegenüber den praeoperativen Werten hochsignifikant reduziert ($p < 0,01$), ebenso wie der BAO und MAO. Zwischen den postoperativen Kollektiven sind in keiner Fraktion signifikante Unterschiede festzustellen.

D. BEZIEHUNG ZWISCHEN MAGENSEKRETION UND RISIKO EINES REZIDIVS NACH SELEKTIV-PROXIMALER-VAGOTOMIE MIT PYLOROPLASTIK

In dieser Untersuchung wurden 4 Patienten, bei denen durchschnittlich 3 Jahre nach erfolgreicher SPV + PP Rezidive auftraten, einem Patientenkollektiv gegenübergestellt, das einen ähnlichen Zeitabstand zur SPV + PP aufwies und seit der Operation beschwerdefrei war. Diese im folgenden als "Asymptomatisches Kollektiv" bezeichnete Patientengruppe wurde durch Zusammenlegung der im vorigen Kapitel erwähnten "mittelfristig" und "langfristig-postoperativen" Kollektive gebildet. Es wurde darauf geachtet, daß die Vagotomie der im "Asymptomatischen Kollektiv" zusammengefaßten Patienten noch vollständig im Sinne von HOLLANDER war. Darüberhinaus konnten noch drei weitere Patienten untersucht werden, deren Beschwerden allerdings nach einer zunächst erfolgreichen Magenresektion (Bilroth II) auftraten. Dieses Kollektiv taucht im Text auch unter der Bezeichnung "Rezidiv nach B II" auf, während die Probanden mit Beschwerden nach SPV + PP unter anderem mit dem Begriff "Rezidiv nach SPV" gekennzeichnet wurden. Nachdem die Rezidivrate nach Selektiv-proximaler-Vagotomie mit Pyloroplastik bekanntlich sehr niedrig ist, konnten leider nicht mehr Patienten untersucht werden. Unter dieser geringen Probandenzahl litt natürlich die statistische Auswertung.

1. Magensaftvolumen

In der Nachtfraktion belief sich der Volumenausstoß des Kollektivs mit Rezidiv nach SPV auf $63,0$ ($\pm 17,3$) ml, während er in der asymptomatischen Vergleichsgruppe $46,8$ ($\pm 23,2$) ml betrug. In Probandenzahlen ausgedrückt ergibt sich bei der Gruppe mit Beschwerden nach SPV gegenüber der asymptomatischen Patienten ein um

34,6% höherer Wert, ein Unterschied, der jedoch statistisch nicht signifikant ist. Der entsprechende Wert der Patientengruppe mit Rezidiv nach B II beträgt 38,7 ($\pm$ 8,1) ml. Insgesamt differieren alle drei Werte nur geringgradig voneinander.

In der Basalperiode erreichen die Patienten mit Rezidiv nach SPV ein BVO von 153,0 ($\pm$ 147,5) ml/h gegenüber 120,9 ($\pm$ 60,6) ml/h bei der asymptomatischen Gruppe; daraus resultiert ein um 26,6% höherer Volumenausstoß. Der Vergleichswert des Kollektivs mit Rezidiv nach B II beträgt 125,3 ($\pm$ 42,2) ml/h. Auch hier wichen die beobachteten Werte weder in den einzelnen basalen Fraktionen noch bezüglich der BVO signifikant voneinander ab.

In der Pentagastrin-stimulierten Phase schließlich war bei dem Kollektiv mit Rezidiven nach SPV ein MVO von 224,8 ($\pm$ 30,1) ml/h zu messen, bei den Patienten ohne Beschwerden ein MVO von 190,7 ($\pm$ 76,9) ml/h. Auch hier lag der Durchschnittswert der Patienten mit Beschwerden höher, und zwar um 17,9%. Die Patienten mit Rezidiven nach B II zeigten ein MVO von 203,7 ($\pm$ 68,8) ml/h. Wiederum war keine der Differenzen zwischen den einzelnen Kollektiven signifikant.

2. Pepsin

a) Pepsinkonzentration

In der Nachtfraktion betrug die Pepsinkonzentration bei den Patienten mit Beschwerden nach SPV im Durchschnitt 403,5 mg/l, bei dem asymptomatischen Kontrollkollektiv 156,4 mg/l und bei der Gruppe mit Beschwerden nach B II 291,0 mg/l. Prozentual gesehen lag die Gruppe mit Beschwerden nach SPV um 158% über dem Wert der asymptomatischen Vergleichsgruppe; diese Differenz konnte statistisch gesichert werden ($p < 0,05$).

In der Basalperiode war bei dem Kollektiv mit Rezidiv nach SPV eine durchschnittliche Konzentration von 219,7 mg/l zu beobachten, während der entsprechende Wert bei der asymptomatischen Kontrollgruppe 101,9 mg/l betrug. Der Wert der Gruppe mit Rezidiv nach SPV lag folglich um 215,6% höher. Eine statistisch signifikante Differenz war jedoch nur bei der Fraktion 2 zu ermitteln ($p < 0,05$). Der basale Durchschnittswert der Kollektivs mit Rezidiv nach B II betrug 529,3 mg/l.

In der stimulierten Phase konnte bei der Gruppe mit Beschwerden nach SPV ein Durchschnittswert von 567,1 mg/l gemessen werden, im Gegensatz zu 349,1 mg/l bei der asymptomatischen Kontrollgruppe.

Die Differenz von 62,5% zwischen den beiden Kollektiven konnte statistisch nicht gesichert werden. Lediglich in der Fraktion 11 war die Differenz statistisch signifikant ($p < 0,05$). Bei der Gruppe mit Rezidiv nach B II wurde nach Pentagastrin eine Pepsinkonzentration von 585,3 mg/l gemessen.

b) Pepsingesamtmenge

In der Nachtfraktion ergibt sich bei Patienten mit Rezidiv nach SPV ein durchschnittlicher Pepsinausstoß von 22,8 ($\pm 7,5$) mg im Vergleich zu 7,4 ($\pm 9,6$) mg bei beschwerdefreien Patienten. Damit liegt der Wert der Patienten mit Rezidiv nach SPV signifikant ($p < 0,01$) um 103,6% höher.. Die Patienten mit Rezidiv nach B II zeigen mit 11,2 ($\pm 2,3$) mg einen im Bezug auf Patienten mit Rezidiv nach SPV um ca. 51% niedrigeren Wert..

In der Basalperiode liegt der durchschnittliche BPO bei Patienten mit Rezidiv nach SPV mit 20,8 ($\pm 8,3$) mg/h in der Größenordnung der entsprechenden Nachtfraktion. Vergleicht man hier die Nachtfraktion mit den einzelnen basalen 10 Min.-Fraktionen, so ist diese um das 4,5 bis 10fache größer. Der BPO der beschwerdefreien Patienten liegt bei 12,1 ($\pm 12,8$) mg/h. In Prozenten ausgedrückt ist bei dem Kollektiv mit Beschwerden nach SPV der BPO um 71,9% höher als der entsprechende Durchschnittswert der Patienten ohne Beschwerden. Signifikante Unterschiede waren in keiner Fraktion ebensowenig wie bei dem BPO festzustellen.. Der BPO der Patienten mit Rezidiv nach B II liegt mit 69,1 ($\pm 58,6$) mg/h wesentlich höher als bei Rezidiven nach SPV.

Nach Pentagastrin-Stimulation steigt der Pepsinausstoß (= MPO) bei Patienten, die über Beschwerden klagen, auf 128,6 ($\pm 51,1$) mg/h an, bei beschwerdefreien Probanden auf 72,3 ($\pm 58,2$) mg/h und bei Rezidiven nach B II auf 130,8 ($\pm 83,9$) mg/h an. Bei dem Kollektiv mit Beschwerden nach SPV ergibt sich im Vergleich zu den Patienten ohne Beschwerden ein um 77,9% höherer Wert, der statistisch jedoch nicht gesichert werden konnte. Jedoch konnte in den Fraktionen 7 und 9 sowie auch in der Fraktion 12 die Differenz zwischen beiden Kollektiven statistisch gesichert werden ($p < 0,05$).

3. Säure

a) Säurekonzentration

In der Nachtfraktion ist bei den Patienten mit Beschwerden nach SPV eine Säurekonzentration von 13,0 meq H^+ /l zu messen, das 16,3-fache des bei der beschwerdefreien Kontrollgruppe beobachteten Wertes, der bei 0,8 meq H^+ /l lag. Diese Differenz zwischen beiden Kollektiven ist hochsignifikant ($p < 0,01$). Der Vergleichswert des Kollektivs mit Beschwerden nach B II beläuft sich auf 4,6 meq H^+ /l.

In der Basalperiode ist bei Patienten mit Beschwerden nach SPV eine durchschnittliche Konzentration von 7,9 meq H^+ /l zu beobachten, im Gegensatz zu 1,1 meq H^+ /l bei beschwerdefreien Patienten; der erstgenannte Wert entspricht ungefähr dem 8-fachen des letzteren. Hier sind signifikante Unterschiede nur in den Fraktionen 2 und 3 festzustellen ($p < 0,01$). Die drei Patienten mit Rezidiv nach B II erreichen im Durchschnitt 10,3 meq H^+ /l.

Nach Pentagastrin-Stimulation ergibt sich bei den beschwerdefreien Patienten eine Säurekonzentration von durchschnittlich 29,2 meq H^+ /l, wohingegen die Patienten mit Beschwerden nach SPV auf durchschnittlich 51,8 meq H^+ /l ansteigen, das ist ein 1,8-mal höherer Wert. Signifikante Differenzen waren nur in der Fraktion 8 und darüberhinaus in Fraktion 11 zu erkennen ($p < 0,05$). Bei Patienten mit Beschwerden nach B II waren nach Pentagastrin-Stimulation immerhin noch 53,0 meq H^+ /l zu messen.

b) Gesamtsäuremenge

Die Säuresekretion bei der Kontrollgruppe ohne Beschwerden nach SPV beläuft sich in der Nachtfraktion auf durchschnittlich 0,04 ($\pm 0,1$) meq H^+ , während der entsprechende Wert bei Patienten mit Beschwerden nach SPV 0,7 ($\pm 0,7$) meq H^+ beträgt, dies ist ungefähr das 17,5-fache. Diese Differenz ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$). Bei Patienten mit Rezidiven nach B II ergab sich im Durchschnitt ein Säureausstoß von 0,2 ($\pm 0,3$) meq H^+ .

In der Basalperiode konnte bei den beschwerdefreien Kontrollpersonen ein durchschnittlicher BAO von 0,1 ($\pm 0,5$) meq H^+ /h, bei Patienten mit Rezidiven nach SPV ein BAO von 1,1 ($\pm 1,4$) meq H^+ /h, also das 11-fache des vorigen Wertes gemessen werden. Diese Differenz im BAO war hochsignifikant ($p < 0,01$), ebenso die in den Fraktionen 2 und 3 ($p < 0,01$). Die Patienten mit Beschwerden nach B II erzielten einen durchschnittlichen BAO von 1,5 ($\pm 0,7$) meq H^+ /h.

Nach Pentagastrin-Stimulation erreichten die beschwerdefreien Kontrollgruppen einen MAO von durchschnittlich $6,6 (\pm 5,8)$ meq H^+ /h, während die Säuresekretion bei Patienten mit Rezidiven nach SPV im Durchschnitt auf $12,1 (\pm 8,3)$ meq H^+ /h ansteigt; es resultiert somit ein um 83,3% höherer Wert als bei den beschwerdefreien Patienten. Diese massive Differenz konnte jedoch statistisch nicht gesichert werden. Lediglich in den Fraktionen 4 und 7 sowie zusätzlich in der Fraktion 12 ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$). Bei Patienten mit Beschwerden nach B II konnte noch ein höherer MAO gemessen werden, nämlich im Durchschnitt $12,3 (\pm 7,6)$ meq H^+ /h.

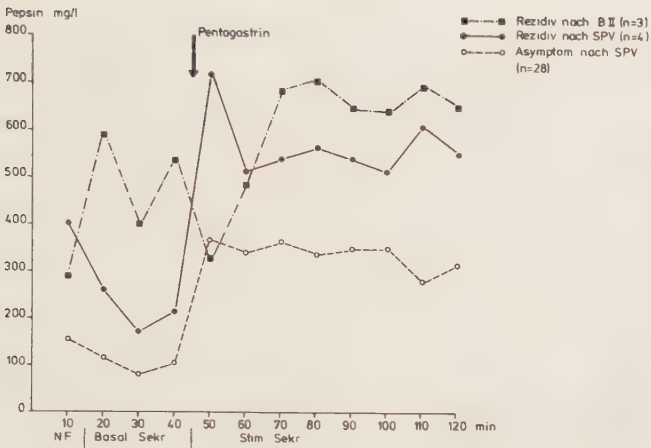


Abb. 13 Pepsinkonzentration bei Patienten mit Rezidiv nach SPV bzw. nach B II und bei asymptom. Patienten nach SPV.

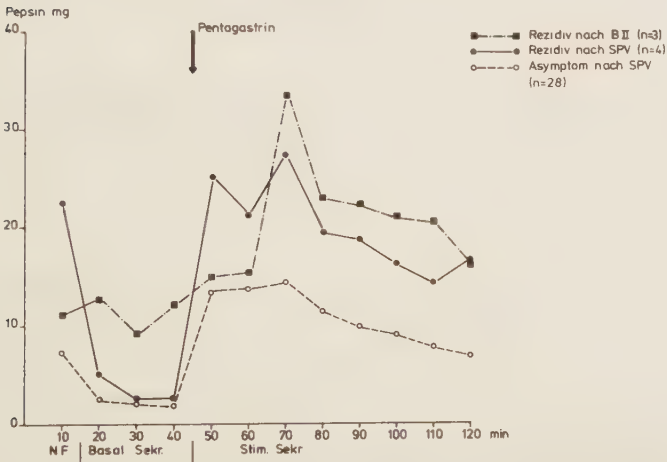


Abb. 14 Pepsingesamtmenge bei Patienten mit Rezidiv nach SPV, bzw. nach B II und bei asymptom. Patienten nach SPV.

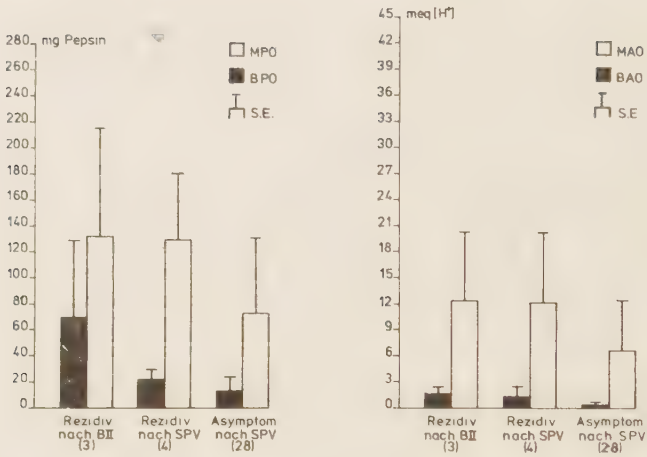


Abb. 15 BPO und MPO sowie BAO und MAO bei Patienten mit Rezidiv nach SPV, bzw. nach B II und bei asymptom. Pat. nach SPV. Mittelwerte mit Standardabweichung (S. E.)

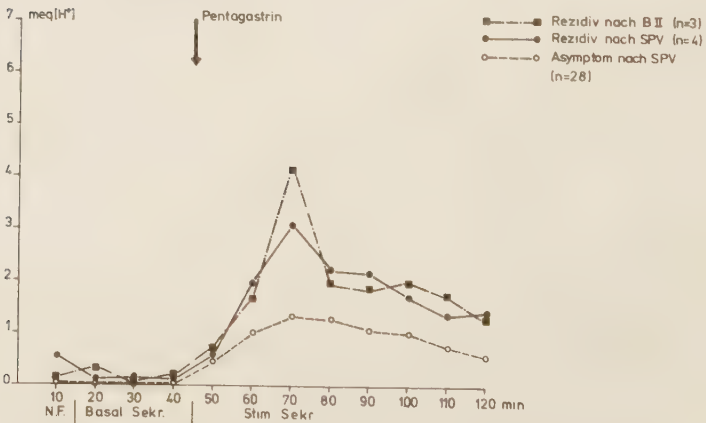


Abb. 16 Säuregesamtmenge bei Patienten mit Rezidiv nach SPV, bzw. nach B II und bei asymptom. Patienten nach SPV.

E. VERÄNDERUNG DER MAGENSEKRETION, SPEZIELL DER PEPSINSEKRETION, BEI ULCUS-PATIENTEN

In dieser Untersuchungsreihe wurden 32 Patienten mit endoskopisch und radiologisch gesichertem Ulcus duodeni, die sich bisher keiner Magen-Darm-Operation unterzogen hatten, 5 Patienten gegenüber gestellt, bei denen anamnestisch kein Anhalt für eine Magen-Darm-Erkrankung gewonnen werden konnte. Diese fünf Patienten wurden als Kontrollgruppe verwendet. Bei ihnen wurde auf eine Magen-Darm-Passage verzichtet, um sie nicht ohne zwingende Notwendigkeit mit radioaktiver Strahlung zu belasten. Darüberhinaus gelang es uns, auch bei einer kleinen Gruppe von sechs Patienten mit gesichertem Ulcus ventriculi eine Magensaftanalyse durchzuführen.

Ziel dieser Untersuchungsreihe war es weniger, neue Erkenntnisse über die Magensaft-, speziell Pepsinsekretion, bei Ulcus-Patienten zu gewinnen, denn auf diesem Gebiet liegen schon einige grundlegende Arbeiten vor; vielmehr sollten die bei dieser Untersuchung gewonnenen Daten mit der übrigen Literatur verglichen werden, um Auskunft über die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der von uns durchgeführten Pepsinbestimmung zu erhalten. Aus den gleichen Überlegungen heraus wurden auch Patienten mit Ulcus ventriculi einer Magensaftanalyse mit Pepsinbestimmung unterworfen, um die Vergleichsmöglichkeiten zu erweitern.

Statistisch untersucht wurden vor allem die Differenzen zwischen den beschwerdefreien Probanden und den Patienten mit Ulcus duodeni. Wurden auch Patienten mit Ulcus ventriculi in die statistische Auswertung miteinbezogen, was die Ausnahme war, so wurde dies angegeben.

1. Magensaftvolumen

Bei den Normalpatienten war in der Nachtfraktion ein durchschnittliches Magensaftvolumen von 46,0 ($\pm$ 22,3) ml zu beobachten, bei Patienten mit Ulcus duodeni von 59,9 ($\pm$ 28,0) ml und bei Probanden mit Magengeschwüren von 46,9 ($\pm$ 14,4) ml. Statistisch signifikante Differenzen waren nicht zu ermitteln, obwohl der bei Ulcus duodeni-Patienten gemessene Wert 30% über dem Normalwert lag.

In der Basalperiode betrug der durchschnittliche BVO bei dem beschwerdefreien Kollektiv 117,6 ($\pm$ 8,7) ml/h, wohingegen bei den Patienten mit Ulcera duodeni ein um 57% höherer Wert, nämlich 184,1 ($\pm$ 76,8) ml/h und bei Probanden mit Ulcera ventriculi mit 167,7

($\pm 135,3$) ml/h ein um 43% höherer Wert zu beobachten war. Auch hier waren wegen der großen Streubreiten keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

In der Pentagastrin-stimulierten-Phase ergab sich bei den Normalpatienten ein MVO von 221,2 ($\pm 38,1$) ml/h, also ein um ca. 54% höherer Wert. Diese Differenz war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Bei den einzelnen Fraktionen ergaben sich statistisch signifikante Differenzen lediglich in der Fraktion 9 ($p < 0,05$). Der entsprechende MVO der Patienten mit Ulcera ventriculi betrug 273,8 ($\pm 98,4$ ml/h, das liegt 24% über dem Normalwert.

2. Pepsin

a) Pepsinkonzentration

In der Nachtfraktion ist bei Normalpatienten eine Pepsinkonzentration von durchschnittlich 292,1 mg/l zu beobachten. Patienten mit Ulcus duodeni zeigen hier eine Pepsinkonzentration von 556,2 mg/l, was einer Steigerung um 90,4% entspricht. Diese Differenz ist statistisch jedoch nicht signifikant. Bei Patienten mit Ulcus ventriculi ergibt sich eine durchschnittliche Konzentration von 431,0 mg/l, die immerhin 47,6% - jedoch nicht signifikant - über dem Normalwert liegt.

In der Basalperiode ist bei Normalpatienten eine Pepsinkonzentration von durchschnittlich 153,3 mg/l festzustellen, die bei Patienten mit Ulcera duodeni mit 563,5 mg/l um den fast vierfachen Betrag höher liegt, jedoch ist diese Differenz statistisch nicht zu sichern. Die sechs Patienten mit Ulcus ventriculi haben eine basale Pepsinkonzentration von durchschnittlich 460,6 mg/l. Auch hier ist die Differenz zum Normalwert statistisch nicht signifikant.

Nach Pentagastrin-Stimulation steigt bei Normalpatienten die peptische Aktivität auf 549,2 mg/l an. Bei Patienten mit Ulcus duodeni, von denen die meisten schon in der Basalsekretion sehr hohe Werte aufweisen, ist durch Pentagastringabe nur noch ein geringer Effekt zu beobachten; die Pepsinkonzentration steigt, wenn überhaupt, nur noch geringfügig um 4% auf 572,4 mg/l an. Patienten mit Ulcus ventriculi erreichen im Durchschnitt mit 451,3 mg/l nicht die bei Normalpatienten beobachtete Pepsinkonzentration und liegen etwa 18% unter den Normalwerten. Alle Differenzen waren erwartungsgemäß statistisch nicht zu sichern.

b) Pepsingesamtmenge

In der Nachtfraktion weisen die beschwerdefreien Patienten eine durchschnittliche Pepsinkonzentration von 14,3 ($\pm$ 13,2) mg auf. Patienten mit Ulcus duodeni erreichen hier einen Wert von 35,0 ($\pm$ 23,7) mg; das liegt um 145% über dem bei Normalpatienten beobachteten Wert. Statistisch signifikant ist diese Differenz hingegen nicht. Bei Patienten mit Ulcus ventriculi konnten 20,2 ($\pm$ 19,9) mg gemessen werden.

In der Basalperiode war bei Normalpatienten ein BPO von 29,5 ($\pm$ 15,8) mg/h zu ermitteln, während bei Ulcus duodeni-Patienten ein BPO von 107,5 ($\pm$ 72,5) mg/h zu beobachten war, das entspricht einem Anstieg gegenüber den Normalpatienten um 264,4%. Sowohl die Differenz bei dem BPO als auch in den einzelnen Fraktionen 3 und 4 waren statistisch signifikant ($p < 0,05$). Bei Ulcus ventriculi-Patienten betrug der BPO im Durchschnitt 44,1 ($\pm$ 33,2) mg/h. Er liegt somit um 50% über dem Normalwert.

Nach Pentagastrin-Stimulation erhöht sich der Pepsinausstoß (= MPO) bei Patienten mit Ulcus duodeni auf 190,3 ($\pm$ 74,7) mg/h, wohingegen Patienten ohne Beschwerden ihre Pepsinsekretion nur auf 115,0 ($\pm$ 18,6) mg/h zu steigern vermögen. Diese massive Differenz zwischen den beiden MPO's ist statistisch auf dem 5%-Niveau signifikant ($p < 0,05$). Bezüglich der einzelnen Fraktionen ist nur die Differenz in der Fraktion 9 statistisch signifikant ($p < 0,05$). Patienten mit Ulcus ventriculi haben einen MPO von 132,7 ($\pm$ 81,6) und damit keinen deutlich vom Normalwert abweichende MPO.

Zwischen Ulcera ventriculi und Ulcera duodeni sind statistisch nachweisbare Differenzen nur in den Fraktionen 4 und 9, sowie bei dem BPO zu beobachten ($p < 0,05$).

3. Säure

a) Säurekonzentration

In der Nachtfraktion liegt der Normalwert bei 5,2 meq H^+ /l. Bei Ulcera duodeni ist mit 34,2 meq H^+ /l ein um den 6,6-fachen Betrag höherer Wert zu beobachten, wobei diese Differenz hochsignifikant ist ($p < 0,01$). Die Säurekonzentration bei Ulcera ventriculi liegt mit 17,4 meq H^+ /l zwischen diesen zwei Werten und ist von keinem der beiden signifikant verschieden.

In der Basalperiode ist bei den beschwerdefreien Patienten eine durchschnittliche Säurekonzentration von 1,1 meq H^+ /l zu beobachten, bei

Ulcera duodeni von $33,0 \text{ meq H}^+/\text{l}$. Bezogen auf die Einzelfrak-tionen ist in den Fraktionen 2 und 3 ein signifikanter Unter-schied festzustellen ($p < 0,05$), in der Fraktion 4 ein hochsi-gnifikanter ($p < 0,01$). Der entsprechende Wert bei Ulcera ven-triculi-Patienten liegt bei durchschnittlich $16,0 \text{ meq H}^+/\text{l}$.

Nach Pentagastrin-Stimulation steigt die Säurekonzentration bei Normalpatienten auf durchschnittlich $72,0 \text{ meq H}^+/\text{l}$ an. Bei Pa-tienten mit manifesten Ulcera duodeni ergibt sich nach Stimula-tion eine Säurekonzentration von $94,6 \text{ meq H}^+/\text{l}$. Es resultiert eine Differenz von 31,4%. Signifikante Unterschiede zwischen die-sen beiden Kollektiven sind lediglich in der Fraktion 7 festzu-stellen ($p < 0,05$). Bei Ulcera ventriculi liegt der stimulierte Wert im Durchschnitt bei $50,7 \text{ meq H}^+/\text{l}$.

b) Säuregesamtmenge

In der Nachtfraktion zeigt sich bei beschwerdefreien Patienten eine Säuresekretion von $0,2 (\pm 0,4) \text{ meq H}^+$ bei Ulcera duodeni von $2,2 (\pm 2,1) \text{ meq H}^+$; dies entspricht einem Anstieg um das 11-fache. Dieser Unterschied konnte statistisch gesichert wer-den ($p < 0,05$). Bei Ulcera ventriculi ist eine Säuresekretion von durchschnittlich $0,9 (\pm 0,9) \text{ meq H}^+$ zu beobachten.

In der Basalperiode liegt der BAO des Normalkollektivs bei $0,1 (\pm 0,2) \text{ meq H}^+/\text{h}$, der des Kollektivs mit Ulcera duodeni mit $6,9 (\pm 6,4) \text{ meq H}^+/\text{h}$ um das 69-fache höher. Beide Werte sind auf dem 5%-Niveau signifikant voneinander verschieden ($p < 0,05$). Bei den Einzelfrak-tionen konnte nur in der Fraktion 4 eine statistisch si-gnifikante Differenz zwischen beiden Kollektiven gesichert werden. Der entsprechende BAO bei Ulcera ventriculi beträgt im Durchschnitt $3,2 (\pm 2,5) \text{ meq H}^+/\text{h}$. Er unterscheidet sich von dem entsprechen-den Normalwert hochsignifikant ($p < 0,01$).

In der Pentagastrin-stimulierten Phase ist bei dem asymptomati-schen Kontrollkollektiv ein MAO von durchschnittlich $16,5 (\pm 5,0) \text{ meq H}^+/\text{h}$ zu beobachten, bei Ulcera duodeni ein MAO von $32,2 (\pm 12,0) \text{ meq H}^+/\text{h}$. Die resultierende Differenz von 95% zwischen beiden Werten ist hochsignifikant ($p < 0,01$). Aufgeschlüsselt nach Einzelfrak-tionen sind nur die Unterschiede in der Fraktion 6 sta-tistisch signifikant ($p < 0,05$). Bei Ulcera ventriculi ist im Durchschnitt ein MAO von $14,1 (\pm 6,9) \text{ meq H}^+/\text{h}$ zu messen; dieser Wert unterscheidet sich statistisch signifikant von dem bei Ulcus duodeni ($p < 0,05$).

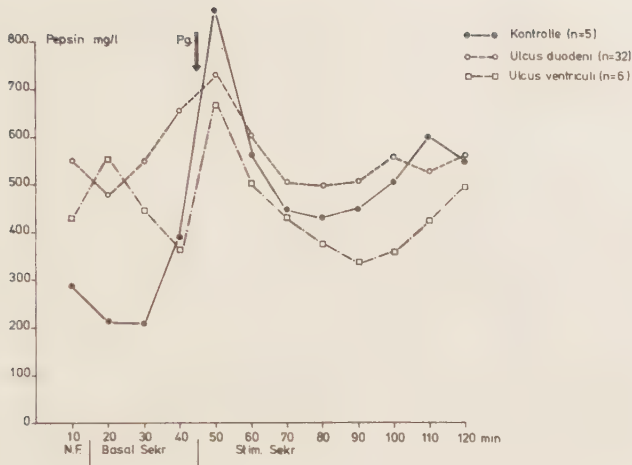


Abb. 17 Pepsinkonzentration bei Pat. mit Ulcera duodeni, bei Patienten mit Ulcera ventriculi und bei Kontrollpersonen.

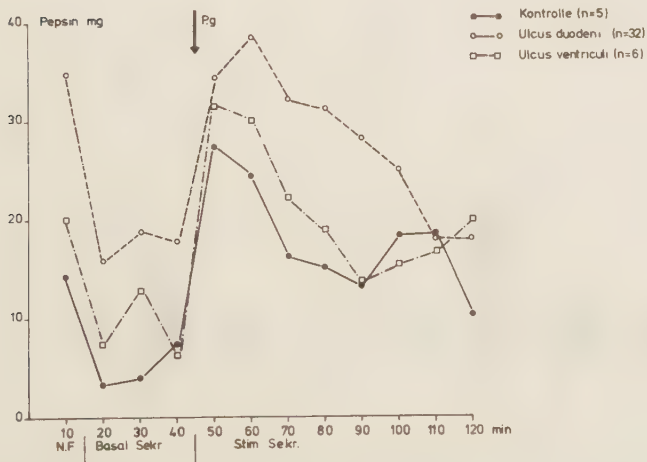


Abb. 18 Pepsingesamtmenge bei Patienten mit Ulcera duodeni, bei Pat. mit Ulcera ventriculi und bei Kontrollpersonen.

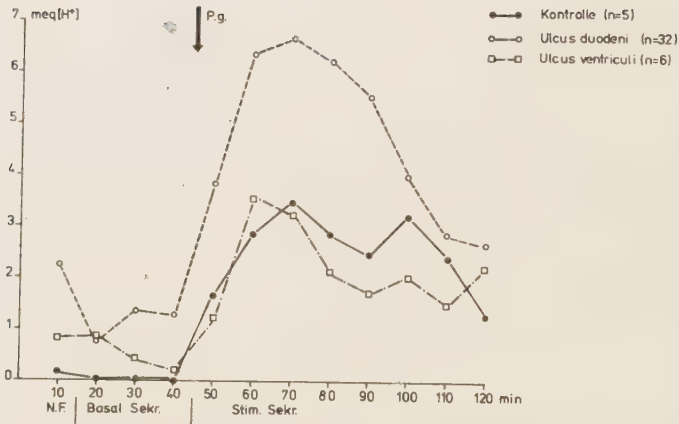


Abb. 19 Säuregesamtmenge bei Pat. mit Ulcera duodeni, bei Pat. mit Ulcera ventriculi und bei Kontrollpersonen.

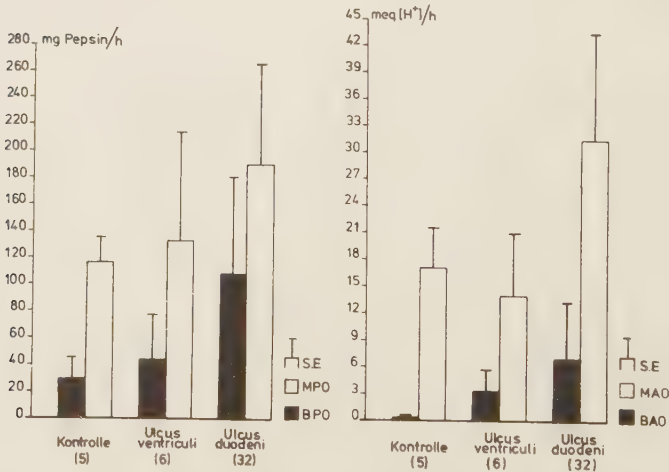


Abb. 20 BAO und MAO sowie BPO und MPO bei Patienten mit Ulcera duodeni, bei Pat. mit Ulcera ventriculi und bei Kontrollpersonen. Mittelwerte mit Standardabweichung (S. E.)

F. IN-VIVO-TESTUNG DES ANTIPEPTIKUMS EMD 20138

Wie schon in Kapitel D ausgeführt, wurden wir mit einigen Rezipienten nach selektiv-proximaler-Vagotomie mit Pyloroplastik konfrontiert. Da bei diesen Patienten häufig erhöhte Pepsinspiegel im Magensaft festzustellen waren, kamen wir zu dem Entschluß, an diesen Patienten die in-vivo-Wirkung eines uns von der Fa. Merck, Darmstadt, freundlicherweise zur Verfügung gestellten Anti-peptikums (EMD 20138) im Magen selbst zu studieren. Begünstigt wurde dies durch die Tatsache, daß dieses Anti-peptikum vornehmlich in nicht zu saurem Milieu (ca pH 4) sein Wirkungsoptimum hat, eine Voraussetzung, die bei Patienten mit postoperativen Rezipidivulcera in häufigerem Maße gegeben ist als bei Patienten mit noch nicht operierten Ulcera duodeni. Das methodische Vorgehen und die Auswahl der Patienten wird in Kapitel II/D beschrieben. Da sich für diese Untersuchungsreihe nicht genügend Probanden mit Rezipidivulcera nach SPV + PP fanden, wurden in diese Studie auch ein Patient mit Rezipidivulcus nach B II sowie auch einige Fälle ohne Beschwerden nach SPV + PP einbezogen.

Bei dieser Untersuchung ergaben sich folgende Resultate:

In der Nachtfraction ergibt sich vor Gabe des Anti-peptikums eine Pepsinmenge von 13,8 ($\pm$ 12,6) mg, nach einmaliger Instillation des Anti-peptikums eine Menge von 11,5 ($\pm$ 10,4) mg; das entspricht einem statistisch nicht signifikanten Absinken um 16,4%. In der Fraction 2 sinkt der Pepsinspiegel, obwohl kein weiteres Anti-peptikum zugegeben wurde weiter von 5,2 ($\pm$ 6,8) mg auf 3,6 ($\pm$ 3,5) mg ab, das entspricht einer Abnahme um 30%. In der 3. Fraction ist ein Anstieg des meßbaren Pepsinausstosses von 3,3 ($\pm$ 5,0) mg auf 4,5 ($\pm$ 5,5) mg, das heißt um 34,9%, zu beobachten, während in der Fraction 4, das ist die dritte basale Portion, ein erneutes Absinken um 4% von 4,1 ($\pm$ 7,2) mg auf 3,9 ($\pm$ 3,7) mg festzustellen ist.

Nach subkutaner Injektion von Pentagastrin und gleichzeitiger nochmaliger einmaliger Instillation von EMD 20138 kann eine Abnahme um 37% von 28,8 ($\pm$ 26,2) mg Pepsin auf 18,1 ($\pm$ 16,1) mg gemessen werden. In der darauffolgenden Fraction 6 (= 2.stimulierte Fraction) hält die Senkung des Pepsinspiegels durch das zu Beginn der stimulierten Phase gegebenen Anti-peptikums an. Die Pepsinmenge vor EMD 20138 beträgt in der Fraction 6 24,9 ($\pm$ 17,6) mg, nach EMD 20138-Gabe 17,4 ($\pm$ 10,7) mg, das entspricht einem Absinken um

30%. Ebenso ist in der Fraktion 7 eine Reduktion der Pepsin-gesamtmenge von 23,7 ($\pm$ 11,1) mg auf 15,1 ($\pm$ 16,6) mg um 35,1% zu beobachten. Auch die Fraktion 8 läßt mit einem Pepsin-spiegel von 20,4 ($\pm$ 12,2) mg vor EMD 20138 und 15,8 ($\pm$ 8,8) nach EMD 20138 einen Abfall um 23% erkennen. In den folgenden Por-tionen ist eine Abschwächung der antipeptischen Wirkung zu erken-nen. Denn in der Fraktion 9 sinkt der Pepsinspiegel von 17,2 ($\pm$ 11,3) mg auf 16,7 ($\pm$ 10,9) mg nur um 7,9% und in der Frak-tion 10 von 16,3 ($\pm$ 10,2) mg auf 14,7 ($\pm$ 11,3) mg lediglich um 9,8% ab.

Trotz erneuter Instillation des Antipeptikums war in der Fraktion 12 ein Ansteigen der Pepsinmenge von 10,0 ($\pm$ 9,4) mg auf 10,7 ($\pm$ 6,5) mg um 6% zu beobachten.

Signifikant ist lediglich die Differenz in der Fraktion 7 (p 0,05). Bei gesonderter Betrachtung des BPO und des MPO ergibt sich eine Abnahme des BPO nach EMD 20138-Instillation von 25,3 ($\pm$ 37,5) mg/h auf 24,1 ($\pm$ 23,6) mg/h. Es resultiert eine statistisch nicht signifikante Reduktion der BPO um 5,1%. Der MPO nimmt nach Anti-peptikum-Applikation um 25,4% von 131,2 ($\pm$ 71,3) mg/h auf 97,9 ($\pm$ 56,2) mg/h ab. Diese Differenz ist auf dem 5%-Niveau statis-tisch signifikant (p < 0,05).

Die Ergebnisse der einzelnen Patienten sind im Anhang in Tabelle C aufgeführt. Eine zusammenfassende Darstellung aller 11 Probanden gibt Abbildung 21, während Abbildung 22 die durchschnittliche pro-zentuale Abnahme, beziehungsweise Zunahme nach EMD 20138-Gabe zeigt.

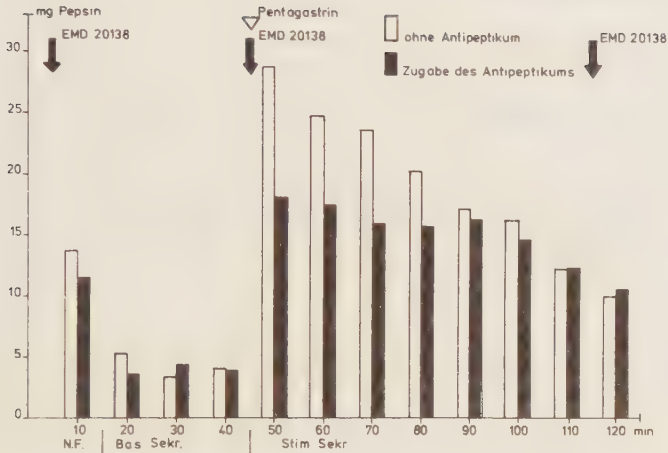


Abb. 21 Zusammenfassende Darstellung der Veränderungen in der Pepsingesamtmenge nach Gabe von EMD 20138.

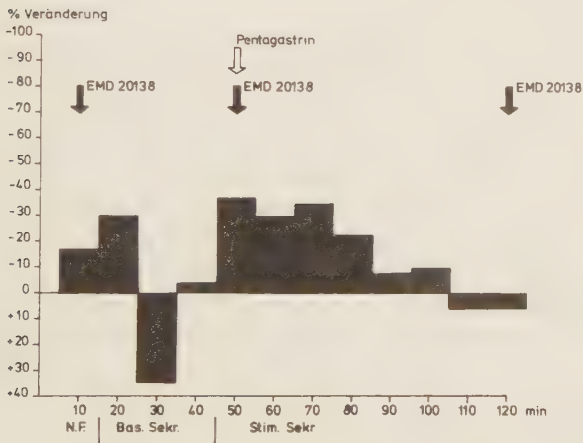


Abb. 22 Prozentuale Veränderung der messbaren Pepsingesamtmenge nach Gabe von EMD 20138.

TABELLARISCHER ANHANG

- A. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Sekretionsstudien
- B. Tabellarische Übersicht über die Versuchsergebnisse zur Haltbarkeit von Pepsinlösungen
- C. Tabellarische Darstellung der Einzelergebnisse bei den Versuchen mit dem Pepsinhemmer EMD 20138 der Fa. Merck, Darmstadt.

A. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Sekretionsstudien

Zum systematischen Aufbau der folgenden Tabelle ist Folgendes zu sagen:

Von den Patientennamen wurden nur die Anfangsbuchstaben angegeben.

Jedem Probanden wurde ein Zahlencode zugeteilt, z.B. 2/3. Dabei zeigt die Ziffer vor dem Schrägstrich die Gruppe an, der der Patient zugehörig ist. Die Gruppeneinteilung in den Tabellen ist identisch mit der, welche in den vorausgegangenen Kapiteln verwendet wurde.

Gruppe 1 umfaßt die Patienten mit Ulcera duodeni ohne Operation.

Gruppe 2 enthält die Patienten, die sich wegen Ulcera duodeni einer Vagotomie (SPV+PP) unterzogen und deren Operation ca. 2 Monate zurückliegt.

Gruppe 3 entspricht den Probanden mit durchschnittlich 20-monatigem postoperativem Verlauf nach SPV+PP wegen Ulcera duodeni.

Gruppe 4 umfaßt die Patienten, welche sich wegen Ulcera duodeni vor durchschnittlich 50 Monaten einer SPV+PP unterzogen hatten.

Gruppe 5 entspricht den Patienten mit Magengeschwüren ohne irgendwelche operative Eingriffe.

Gruppe 6 sind Patienten mit Ulkusrezidiven nach Magenresektion.

Gruppe 7 sind Probanden mit Rezidivulzera nach Vagotomie.

Gruppe 8 umfaßt das asymptomatische Kontrollkollektiv.

Die Zahl nach dem Schrägstrich dient der Kennzeichnung der Patienten innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Die prä- und postoperativen Ergebnisse der 17 Probanden, bei denen eine Sekretionsanalyse vor und zwei Monate nach erfolgreicher SPV+PP möglich war, wurden - um den Vergleich zu erleichtern- gleich am Anfang der Tabelle jeweils nacheinander aufgeführt.

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
N.F.		10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
1/1 A.H. prae-op. U.d.												
mg/l	439	372	430	505	774	410	455	534	414	472	319	521
mg	25,0	18,6	12,5	29,8	8,5	4,1	42,3	55,0	32,7	14,2	13,4	14,1
mEq/l	14	19	16	28	40	10	56	83	127	98	51	50
mEq	0,8	0,9	0,5	1,6	0,4	0,1	5,3	8,5	10,0	2,9	2,2	1,4
ml	57	50	29	59	11	10	93	103	79	30	42	27
2/1 A.H. post-op. 2 m.												
mg/l	0	0	0	8	1126	339	364	389	331	348	273	302
mg	0,0	0,0	0,0	0,1	24,8	13,6	12,7	10,9	8,7	6,0	6,0	6,0
mEq/l	0	0	0	0	20	6	25	35	31	40	40	31
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,2	0,9	1,0	1,0	1,0	0,9	0,6
ml	58	7	7	5	22	40	35	28	33	25	22	20
1/2 B.R. prae-op. U.d.												
mg/l	406	323	265	161	629	476	389	236	112	137	120	381
mg	53,1	14,9	5,6	3,9	23,3	43,8	25,7	10,6	5,8	4,7	4,2	14,1
mEq/l	25	19	20	10	32	83	64	67	65	41	45	50
mEq	3,2	0,9	0,4	0,2	1,2	7,6	4,2	3,0	3,4	1,4	1,6	1,9
ml	57	50	29	59	11	10	93	103	79	30	42	27
2/2 B.R. post-op. 2 m.												
mg/l	4	17	8	0	21	381	492	447	517	294	372	199
mg	0,3	0,3	0,1	0,0	0,6	11,4	10,8	11,6	12,4	10,6	4,8	1,6
mEq/l	0	0	0	0	0	0	5	2	5	0	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
ml	67	18	14	16	27	30	22	26	24	36	13	8
1/3 D.J. prae-op. U.d.												
mg/l	670	637	786	795	766	666	670	484	550	596	828	960
mg	29,8	24,2	35,4	21,5	35,2	29,3	20,8	32,5	23,1	22,6	28,9	31,7
mEq/l	53	17	40	50	81	107	130	102	77	81	81	98
mEq	2,3	0,7	1,8	1,4	3,7	4,7	4,0	6,9	3,2	3,1	2,8	3,2
ml	43	38	45	27	46	44	31	67	42	38	35	33
2/3 D.J. post-op. 2 m.												
mg/l	4	37	0	29	501	501	401	348	410	339	323	315
mg	0,2	0,9	0,0	0,1	29,5	18,0	12,4	16,7	15,6	10,2	8,4	8,5
mEq/l	0	0	0	0	1	67	79	41	53	83	64	50
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	2,4	2,4	1,9	2,0	2,5	1,7	1,3
ml	47	24	24	19	57	36	31	48	38	30	26	27

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
	N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
1/4 E.O. prae-op. U.d.												
mg/l	459	662	459	670	699	480	468	397	505	430	54	29
mg	36,7	14,6	16,1	20,1	55,3	36,0	37,4	20,0	49,0	12,9	1,1	0,3
mEq/l	33	42	42	61	67	81	102	67	121	81	0	0
mEq	2,6	0,9	1,5	1,8	5,3	6,1	8,2	3,3	11,7	2,4	0,0	0,0
ml	80	22	35	30	79	75	80	50	97	30	20	12
2/4 E.O. post-op. 2 m.												
mg/l	12	166	29	4	819	608	484	534	472	385	145	401
mg	0,3	9,1	0,8	0,1	31,1	33,5	26,6	26,7	33,0	28,9	6,8	26,9
mEq/l	0	0	0	0	22	83	87	98	65	98	77	51
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	1,5	4,8	4,9	4,6	7,3	3,6	3,4
ml	25	55	27	21	38	55	55	50	70	75	47	67
1/5 F.K. prae-op. U.d.												
mg/l	943	894	1221	1225	927	902	666	757	517	865	534	799
mg	54,7	34,0	42,7	27,0	41,7	37,9	42,0	67,4	41,4	64,0	44,3	46,3
mEq/l	53	38	56	50	129	81	124	115	102	124	93	113
mEq	3,1	1,4	2,0	1,1	5,8	3,4	7,8	10,3	8,2	9,2	7,7	6,6
ml	58	38	35	22	45	42	63	89	80	74	83	58
2/5 F.K. post-op. 2 m.												
mg/l	62	0	0	0	766	480	389	426	426	430	389	476
mg	2,4	0,0	0,0	0,0	30,6	35,0	23,7	25,2	21,7	14,6	11,3	11,4
mEq/l	0	0	0	0	40	64	79	98	79	50	36	36
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	4,6	4,8	5,8	4,0	1,7	1,0	0,6
ml	38	19	18	15	40	73	61	59	51	34	29	24
1/6 I.S. prae-op. U.d.												
mg/l	691	521	464	612	621	306	315	327	310	650	919	956
mg	52,5	11,5	13,0	20,2	25,5	25,1	18,2	21,6	21,1	35,7	25,7	31,6
mEq/l	64	51	44	56	83	79	102	70	64	51	41	48
mEq	4,8	1,1	1,2	1,8	3,4	6,5	5,9	4,6	4,3	2,8	1,1	1,6
ml	76	22	28	33	41	82	58	66	68	55	28	33
2/6 I.S. post-op. 2 m.												
mg/l	240	25	0	0	513	451	389	339	331	397	331	264
mg	14,6	0,5	0,0	0,0	10,3	14,0	11,7	10,9	8,3	10,3	7,3	7,4
mEq/l	0	0	0	0	12	19	20	20	20	20	11	2
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	0,6	0,7	0,5	0,5	0,2	0,1
ml	61	20	28	20	20	31	30	32	25	26	22	28

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
N.F.		10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
2/7	J.W. prae-op. U.d.											
mg/l	553	675	426	455	637	546	435	575	530	546	226	116
mg	50,3	23,6	14,5	9,1	44,6	45,9	17,8	55,1	15,9	32,8	4,1	1,7
mEq/l	2	12	16	20	53	54	64	45	53	36	17	0
mEq	0,2	0,4	0,5	0,4	3,7	4,5	2,6	2,7	1,6	2,3	0,3	0,0
ml	90	35	34	20	70	84	41	61	30	60	18	15
2/7	J.W. post-op. 2 m.											
mg/l	54	75	12	4	1035	708	451	484	546	166	203	62
mg	2,3	3,4	0,4	0,1	33,3	48,1	16,7	17,9	15,3	4,6	4,3	1,1
mEq/l	0	0	0	0	22	100	77	56	42	0	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	6,8	2,9	2,1	1,2	0,0	0,0	0,0
ml	43	45	26	16	36	68	37	37	28	46	21	18
1/8	M.F. prae-op. U.d.											
mg/l	530	385	418	807	219	600	377	484	451	500	430	356
mg	48,7	6,5	12,5	27,4	15,4	32,4	11,3	24,2	22,6	18,5	17,2	10,0
mEq/l	72	72	81	85	130	130	130	130	130	103	130	102
mEq	6,6	1,2	2,4	2,9	9,1	7,0	3,9	6,5	6,5	3,8	5,2	2,9
ml	92	17	30	34	70	54	30	50	50	37	40	28
2/8	M.F. post-op. 2 m.											
mg/l	4	0	0	0	0	248	658	207	356	265	82	0
mg	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	4,7	14,5	6,8	7,1	3,2	1,2	0,0
mEq/l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ml	46	24	9	12	15	19	22	33	20	12	14	8
1/9	M.M. prae-op. U.d.											
mg/l	1006	103	683	621	414	497	546	468	447	770	575	468
mg	50,3	2,1	20,5	27,9	2,9	31,8	69,9	17,3	29,1	23,1	10,9	8,0
mEq/l	48	0	30	31	24	81	130	83	3	12	5	2
mEq	2,4	0,0	0,9	1,4	0,1	5,2	16,6	3,1	0,2	0,4	0,1	0,1
ml	50	20	30	45	7	64	128	37	65	30	19	17
2/9	M.M. post-op. 2 m.											
mg/l	410	83	132	182	778	480	501	488	472	203	178	0
mg	20,9	1,2	2,3	5,7	26,5	24,0	16,5	29,3	12,3	7,3	14,2	0,0
mEq/l	2	0	0	1	20	62	51	83	65	3	0	0
mEq	0,1	0,0	0,0	0,1	0,7	3,1	1,7	5,0	1,7	0,1	0,0	0,0
ml	51	15	17	31	34	50	33	60	26	36	80	38

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
	N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
1/10 N.L. prae-op. U.d.												
mg/l	575	745	538	501	828	624	484	530	554	836	505	592
mg	44,9	36,5	45,2	28,6	95,2	75,0	50,8	53,0	51,4	63,5	30,8	19,5
mEq/l	15	50	33	51	102	115	124	127	130	130	100	105
mEq	1,2	2,5	7,6	4,6	11,8	13,9	13,0	12,7	11,9	9,9	6,1	3,5
ml	78	49	84	57	115	120	105	100	92	76	61	33
2/10 N.L. post-op. 2 m.												
mg/l	352	236	75	0	906	501	455	439	567	604	356	372
mg	29,9	6,1	1,4	0,0	68,9	39,6	32,3	21,9	20,4	18,9	10,3	10,1
mEq/l	2	4	1	0	35	124	105	105	109	77	25	19
mEq	0,2	0,1	0,0	0,0	2,7	9,8	7,4	5,2	3,9	1,8	0,7	0,5
ml	85	26	19	40	76	79	71	50	36	23	29	27
1/11 P.T. prae-op. U.d.												
mg/l	422	215	228	397	281	21	451	887	646	492	497	629
mg	6,3	7,3	11,8	29,6	3,4	0,2	69,0	151	163	32,0	31,8	56,0
mEq/l	40	17	40	59	12	0	109	130	130	130	130	130
mEq	0,6	0,6	2,1	4,4	0,2	0,0	16,7	22,1	12,7	8,4	8,3	11,5
ml	15	34	52	75	12	9	153	170	98	65	64	89
2/11 P.T. post-op. 2 m.												
mg/l	79	37	41	33	397	344	261	58	230	356	327	480
mg	2,7	0,9	0,3	1,1	19,5	16,8	5,5	0,4	12,5	14,2	14,4	37,9
mEq/l	0	0	0	0	0	6	0	0	13	11	3	28
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,7	0,0	0,0	0,6	0,4	0,1	2,2
ml	35	25	6	33	75	49	21	7	43	40	44	79
1/12 P.A. prae-op. U.d.												
mg/l	302	46	25	8	712	637	521	451	521	414	277	389
mg	18,1	1,1	0,4	0,1	26,5	80,9	29,7	24,8	15,6	11,7	8,3	4,7
mEq/l	0	0	0	0	33	107	107	102	81	67	77	91
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	13,6	6,1	5,6	2,4	1,8	1,7	1,1
ml	60	23	17	10	40	127	57	55	30	27	22	12
2/12 P.A. post-op. 2 m.												
mg/l	0	0	0	0	302	315	315	199	182	91	33	29
mg	0,0	0,0	0,0	0,0	12,1	11,0	10,1	7,2	5,1	2,5	0,6	0,3
mEq/l	0	0	0	0	0	32	40	40	26	0	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	1,3	1,4	0,7	0,0	0,0	0,0
ml	62	20	13	8	40	35	32	36	28	27	18	9

	Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation								
	N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
1/13 Ka.H. prae-op. U.d.												
mg/l	819	708	931	1146	1224	774	501	559	948	675	480	749
mg	57,4	9,2	22,3	22,9	58,8	51,1	33,5	22,9	29,4	23,6	26,4	30,0
mEq/l	41	25	40	34	87	98	83	67	72	81	32	64
mEq	2,9	0,3	1,0	0,7	4,2	6,4	5,5	2,7	2,2	2,8	1,8	2,
ml	70	13	24	20	48	66	67	41	31	35	55	40
2/13 Ra.H. post-op. 2 m.												
mg/l	464	377	248	290	819	691	604	575	612	617	654	770
mg	39,4	5,7	4,2	2,3	20,5	26,4	15,7	13,2	12,3	9,3	9,8	8,5
mEq/l	4	3	2	11	40	72	83	62	77	42	48	10
mEq	0,3	0,1	0,1	0,1	1,0	2,7	2,2	1,4	1,5	0,6	0,7	0,1
ml	85	15	17	8	25	38	26	23	20	15	15	11
1/14 Re.H. prae-op. U.d.												
mg/l	513	290	430	410	559	720	451	422	410	426	439	584
mg	38,0	9,6	9,9	15,6	54,2	44,6	27,1	21,1	24,2	20,5	4,4	21,0
mEq/l	72	40	81	77	130	102	130	130	103	103	102	115
mEq	5,3	1,3	1,9	2,9	12,6	6,4	7,8	6,5	6,1	4,9	1,0	4,2
ml	74	33	23	38	97	62	60	50	59	48	10	36
2/14 Re.H. post-op. 2 m.												
mg/l	302	0	0	0	844	600	497	603	592	600	435	592
mg	5,1	0,0	0,0	0,0	45,6	28,8	22,8	18,1	15,4	27,6	16,5	19,5
mEq/l	7	0	0	0	42	77	79	105	65	105	98	102
mEq	0,1	0,0	0,0	0,0	2,2	3,7	3,6	3,1	1,7	4,8	3,7	3,4
ml	17	25	20	15	54	48	46	30	26	46	38	33
1/15 R.J. prae-op. U.d.												
mg/l	650	869	728	650	459	555	426	385	430	703	848	1121
mg	39,0	53,9	26,9	37,5	16,1	24,4	17,1	33,9	23,7	17,6	18,7	23,6
mEq/l	25	42	91	50	91	91	91	115	67	77	91	102
mEq	1,5	2,6	3,4	2,5	3,2	4,0	3,6	10,2	3,7	1,9	2,0	2,2
ml	60	62	37	50	35	44	40	88	55	25	22	21
2/15 R.J. post-op. 2 m.												
mg/l	149	190	37	25	331	538	414	281	240	166	33	8
mg	5,8	9,5	0,4	0,5	6,6	32,3	6,2	15,8	6,2	2,8	0,9	0,1
mEq/l	0	0	0	0	0	56	53	53	39	2	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3	0,8	3,0	1,0	0,0	0,0	0,0
ml	39	50	10	19	20	60	15	56	26	17	26	13

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
	N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
1/16	S.U.	prae-op.			U.d.							
mg/l	352	41	348	459	761	650	410	294	360	315	455	430
mg	19,3	0,3	25,4	22,1	38,8	42,2	13,9	8,8	7,6	9,4	6,8	10,3
mEq/l	45	0	56	67	100	130	124	130	130	109	100	73
mEq	2,5	0,0	4,1	3,2	5,1	8,4	4,2	3,9	2,7	3,3	1,5	1,7
ml	55	8	73	48	51	65	34	30	21	30	15	24
2/16	S.U.	post-op.			2 m.							
mg/l	401	248	323	327	530	633	534	596	464	426	534	406
mg	18,1	5,5	5,5	6,2	12,7	31,0	14,4	16,7	8,3	9,8	9,6	4,9
mEq/l	2	1	3	1	10	25	22	39	14	19	15	6
mEq	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
ml	45	22	17	19	24	49	27	28	18	23	18	12
1/17	W.E.	prae-op.			U.d.							
mg/l	1006	923	968	1030	1159	1324	981	890	1072	571	633	695
mg	64,4	42,5	29,1	25,8	74,2	75,5	54,0	66,7	64,3	38,3	14,6	16,0
mEq/l	31	61	61	40	81	130	91	130	130	102	102	102
mEq	2,0	2,8	1,8	1,0	5,2	7,4	5,0	9,7	7,8	6,8	2,4	2,4
ml	64	46	30	25	64	57	55	75	60	67	23	23
2/17	W.E.	post-op.			2 m.							
mg/l	29	87	228	406	712	877	468	517	716	555	699	662
mg	1,5	1,5	3,0	5,7	10,0	31,6	20,6	13,5	12,9	8,3	8,4	7,9
mEq/l	0	0	1	2	12	56	14	16	34	19	28	23
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	2,0	0,6	0,4	0,6	0,3	0,3	0,3
ml	53	17	13	14	14	36	44	26	18	15	12	12
1/18	B.J.	prae-op.			U.d.							
mg/l	526	360	348	410	708	455	352	207	224	268	575	265
mg	42,0	10,9	4,2	4,1	34,0	16,8	15,6	9,7	9,4	5,4	27,0	3,2
mEq/l	14	35	28	26	72	130	130	130	130	130	115	35
mEq	1,1	1,1	0,3	0,3	3,4	4,8	5,7	6,1	5,5	2,6	5,4	0,4
ml	80	31	12	10	48	37	44	47	42	20	47	12
1/19	B.KH.	prae-op.			U.d.							
mg/l	807	1126	1179	1291	1088	795	521	546	679	766	737	844
mg	91,2	45,0	41,3	28,4	51,2	52,4	36,5	22,9	17,0	28,3	29,5	29,6
mEq/l	61	77	72	53	130	130	130	130	102	102	40	113
mEq	6,9	3,1	2,5	1,2	6,1	8,6	9,1	5,5	2,6	3,8	1,6	3,9
ml	113	40	35	22	47	66	70	42	25	37	40	35

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation.								
		N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
1/20	E.K.	prae-op. U.d.											
mg/l	0,62	509	675	890	807	695	464	550	451	749	654	728	
mg	3,1	0,6	13,5	21,4	19,4	80,0	25,6	29,2	28,0	40,6	27,5	16,8	
mEq/l	20	8	35	50	73	130	130	130	102	102	105	105	
mEq	1,3	0,1	0,7	1,2	1,8	14,9	7,1	6,9	6,4	5,5	4,4	2,4	
ml	47	13	20	24	24	115	55	53	62	54	42	23	
1/21	Fi.K.	prae-op. U.d.											
mg/l	46	211	161	236	476	526	488	521	703	488	575	675	
mg	1,9	5,1	2,7	3,1	21,4	22,6	25,4	17,7	23,2	21,0	16,7	15,5	
mEq/l	0	0	1	1	40	81	72	72	64	64	64	72	
mEq	0,0	0,0	0,1	0,1	1,8	3,5	3,7	2,4	2,1	2,7	1,8	1,6	
ml	41	24	17	13	45	43	52	34	33	43	29	23	
1/22	F.E.	prae-op. U.d.											
mg/l	248	335	451	956	1055	790	799	621	799	894	906	567	
mg	5,7	10,1	7,7	21,0	34,8	40,2	76,3	32,9	57,5	44,7	20,8	14,2	
mEq/l	0	0	0	30	87	115	130	130	130	121	107	30	
mEq	0,0	0,0	0,0	0,7	2,9	7,0	12,7	6,9	9,3	6,0	1,5	0,8	
ml	23	30	17	22	33	61	96	53	72	50	23	25	
1/23	G.J.	prae-op. U.d.											
mg/l	310	0	873	857	683	650	406	410	505	550	550	509	
mg	6,2	0,0	65,5	1,4	14,3	50,7	27,6	24,2	27,8	25,3	20,9	9,2	
mEq/l	12	0	20	28	51	105	81	105	102	91	105	100	
mEq	0,2	0,0	1,2	0,7	1,1	8,2	5,5	6,2	5,6	4,2	4,0	1,8	
ml	20	0	75	25	21	78	68	59	55	46	36	18	
1/24	K.M.	prae-op. U.d.											
mg/l	323	257	720	530	985	670	459	257	546	588	406	567	
mg	14,5	5,1	14,4	10,6	36,4	35,5	25,3	15,9	24,6	26,4	8,5	8,5	
mEq/l	2	0	3	1	40	79	45	37	45	32	45	50	
mEq	1,0	0,0	0,7	0,2	1,5	4,2	2,4	2,3	2,0	1,4	0,9	0,1	
ml	45	20	20	20	37	53	55	62	45	45	21	15	
1/25	M.G.	prae-op. U.d.											
mg/l	534	550	261	728	1076	687	604	538	504	778	596	637	
mg	11,2	5,5	6,3	11,7	37,7	52,9	25,4	33,4	40,0	26,5	25,0	26,8	
mEq/l	23	2	0	20	115	130	130	130	130	130	130	130	
mEq	0,5	0,1	0,0	0,3	4,0	10,0	5,5	8,0	10,3	4,4	5,5	5,5	
ml	21	10	24	16	35	77	42	62	79	34	42	42	

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation								
		N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
1/26	M.V.	prae-op. U.d.											
mg/l	644	644	661	1060	1006	666	703	644	695	738	637	550	
mg	35,0	15,2	12,3	21,6	33,2	42,5	24,6	25,0	17,4	18,9	14,7	10,6	
mEq/l	53	36	36	17	53	107	130	130	85	81	102	91	
mEq	2,6	0,7	0,5	0,4	1,7	2,2	4,5	3,6	2,1	2,1	2,1	1,8	
ml	50	12	14	20	33	46	35	28	25	26	20	20	
1/27	N.A.	prae-op. U.d.											
mg/l	716	1068	981	1150	898	840	795	675	641	703	612	857	
mg	7,2	13,9	24,5	26,8	16,2	34,4	73,9	37,1	34,0	33,1	25,1	30,0	
mEq/l	58	85	77	85	77	124	124	130	115	102	115	109	
mEq	0,6	1,1	1,9	2,1	1,4	5,1	11,5	7,1	6,1	4,8	4,7	3,8	
ml	10	13	25	25	16	41	93	55	53	47	41	35	
1/28	R.P.	prae-op. U.d.											
mg/l	207	58	319	273	397	406	269	252	286	269	207	294	
mg	8,7	0,3	13,1	10,4	22,2	26,8	19,1	13,1	18,3	13,2	11,5	17,6	
mEq/l	20	0	31	25	121	115	130	130	130	130	64	130	
mEq	0,8	0,0	1,3	0,9	6,8	7,6	9,2	6,7	8,3	6,4	3,6	7,8	
ml	42	42	41	38	56	66	71	52	64	49	56	60	
1/29	Sn.A.	prae-op. U.d.											
mg/l	749	8	8	393	596	497	505	583	583	526	604	534	
mg	61,4	0,1	0,1	11,0	32,8	22,8	11,6	17,5	39,1	26,3	13,3	17,1	
mEq/l	64	0	0	0	35	102	102	105	100	124	107	87	
mEq	5,2	0,0	0,0	0,0	1,9	4,7	2,4	3,1	6,7	6,2	2,4	2,8	
ml	82	11	11	28	55	46	23	30	67	50	22	32	
1/30	Sw.A.	prae-op. U.d.											
mg/l	708	422	372	257	604	269	406	335	186	323	360	546	
mg	29,0	7,6	6,7	4,1	32,6	14,5	19,1	12,4	9,9	9,0	6,5	13,1	
mEq/l	64	45	33	20	100	113	121	91	85	83	91	48	
mEq	2,6	0,8	0,6	0,3	5,4	6,1	5,7	3,4	4,5	2,3	1,6	1,2	
ml	41	18	18	16	54	54	47	37	53	28	18	24	
1/31	T.D.	prae-op. U.d.											
mg/l	37	939	737	786	823	625	575	464	542	513	658	393	
mg	1,9	75,1	44,2	31,5	68,3	34,4	28,2	19,5	21,7	22,1	19,7	15,7	
mEq/l	0	8	22	20	48	83	72	65	32	62	62	50	
mEq	0,0	0,6	1,3	0,8	4,0	4,5	3,5	2,7	1,3	2,7	1,9	2,0	
ml	52	80	60	40	83	55	49	42	40	43	30	40	

	Basalperiode				Pentagastrin-Stimulation							
	N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
1/32	W.C.	prae-op.			U.d.							
mg/l	886	267	372	770	675	492	435	521	335	497	666	426
mg	85,0	8,5	7,8	1,0	33,1	20,2	20,0	28,2	17,8	19,4	20,7	11,1
mEq/l	70	0	0	6	64	102	115	115	118	124	127	130
mEq	6,7	0,0	0,0	0,1	3,1	4,2	5,3	6,2	6,3	4,8	3,9	3,4
ml	96	33	21	14	49	41	46	54	53	39	31	26
2/18	B.G.	post-op.			2 m.							
mg/l	0	0	0	4	364	530	646	596	401	468	236	153
mg	0,0	0,0	0,0	0,1	8,7	11,7	14,2	13,1	6,4	6,6	2,8	2,3
mEq/l	0	0	0	0	0	15	28	32	20	20	5	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,6	0,7	0,3	0,3	0,1	0,0
ml	43	16	28	15	24	22	22	22	16	14	12	15
2/19	E.B.	post-op.			2 m.							
mg/l	8	0	25	58	265	410	414	377	257	310	244	269
mg	0,5	0,0	0,4	1,0	8,5	10,2	12,4	8,7	7,7	7,1	2,0	2,4
mEq/l	0	0	0	0	0	15	22	20	0	4	6	4
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,7	0,5	0,0	0,1	0,1	0,1
ml	54	20	14	18	32	25	30	23	30	23	8	9
2/20	G.E.	post-op.			2 m.							
mg/l	306	228	132	153	534	550	592	352	406	385	248	290
mg	13,8	8,0	4,9	2,8	23,5	35,2	31,4	21,1	15,4	18,9	11,2	17,4
mEq/l	4	0	1	0	0	35	81	48	67	56	67	45
mEq	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	2,3	4,3	2,9	2,5	2,8	3,0	2,7
ml	45	35	37	18	44	64	53	60	38	49	45	60
2/21	H.A.	post-op.			2 m.							
mg/l	161	327	323	406	302	203	484	558	331	468	306	381
mg	7,8	8,2	5,2	2,8	3,9	4,5	22,8	19,0	14,2	10,8	7,7	5,3
mEq/l	0	11	9	16	3	12	67	77	50	50	28	28
mEq	0,0	0,3	0,1	0,1	0,0	0,3	3,1	2,6	2,2	1,2	0,7	0,4
ml	48	25	16	7	13	24	47	34	43	23	25	14
2/22	K.M.	post-op.			2 m.							
mg/l	79	132	54	50	62	530	476	443	335	323	422	360
mg	6,6	1,2	1,1	0,5	1,2	13,2	13,3	9,7	8,1	6,1	7,6	5,0
mEq/l	0	0	0	0	0	4	31	45	35	35	30	22
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,9	1,0	0,8	0,7	0,5	0,3
ml	84	9	20	10	19	25	28	22	24	19	18	14

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
	N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
2/23	M.L.	post-op.			2 m.							
mg/l	33	37	37	58	592	662	476	455	25	33	37	41
mg	2,2	0,7	0,6	1,0	19,5	15,2	8,2	13,7	0,4	0,3	0,3	0,4
mEq/l	0	0	0	0	9	40	38	12	0	0	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,7	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
ml	66	18	16	18	33	23	18	30	16	9	8	10
2/24	N.S.	post-op.			2 m.							
mg/l	21	17	17	8	790	865	836	757	559	757	244	335
mg	0,7	0,3	0,2	0,1	19,8	37,2	27,6	25,8	15,6	9,8	5,4	4,4
mEq/l	0	0	0	0	0	26	81	72	61	64	0	3
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	2,7	2,4	1,7	0,8	0,0	0,0
ml	43	16	13	13	25	43	33	34	28	13	22	13
2/25	S.J.	post-op.			2 m.							
mg/l	0	0	0	0	0	0	294	315	174	124	0	0
mg	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	30,6	15,7	4,7	2,9	0,0	0,0
mEq/l	0	0	0	0	0	0	130	105	83	46	10	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,6	5,3	2,2	1,1	0,1	0,0
ml	30	10	14	9	10	8	105	50	27	23	12	14
2/26	V.I.	post-op.			2 m.							
mg/l	0	21	17	33	1171	679	555	559	406	281	8	4
mg	0,0	0,4	0,2	0,4	63,2	42,1	33,3	19,0	13,4	7,0	0,1	0,1
mEq/l	0	0	0	0	19	98	81	45	2	0	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	6,1	4,8	1,5	0,1	0,0	0,0	0,0
ml	47	20	14	12	54	62	60	34	33	25	13	10
2/27	W.S.	post-op.			2 m.							
mg/l	277	207	33	79	323	236	464	497	583	679	935	277
mg	5,5	2,1	1,7	0,8	6,5	3,3	14,4	9,9	10,5	15,6	25,3	3,9
mEq/l	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ml	20	19	52	10	20	14	31	20	18	23	27	14
3/1	C.B.	post-op.			6 m.							
mg/l	104	141	112	252	716	460	447	306	364	455	439	464
mg	3,4	4,4	1,6	2,3	10,7	13,8	14,3	8,9	10,2	10,0	9,2	9,8
mEq/l	0	0	0	5	17	64	40	35	64	81	81	64
mEq	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	1,9	1,3	1,0	1,8	1,8	1,7	1,2
ml	33	31	14	11	15	30	32	29	28	22	21	19

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
	N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
3/2	F.J.	post-op.			30 m.							
mg/l	0	0	0	0	385	401	509	484	389	118	62	352
mg	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	5,2	6,1	3,9	4,3	1,8	1,1	3,9
mEq/l	0	0	0	0	0	20	31	25	40	20	8	25
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	0,2	0,4	0,3	0,1	0,3
ml	10	7	8	6	13	13	12	8	11	15	18	11
3/3	G.E.	post-op.			13 m.							
mg/l	178	145	166	153	335	343	240	315	273	211	207	211
mg	6,4	2,2	1,7	1,4	1,2	10,3	13,2	9,1	6,0	6,3	4,4	3,4
mEq/l	0	0	1	0	0	3	25	20	25	15	16	10
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	1,4	0,6	0,5	0,5	0,3	0,1
ml	36	15	10	9	35	30	55	29	22	30	21	16
3/4	L.K.	post-op.			34 m.							
mg/l	687	186	50	54	1585	1068	1060	1022	1039	1014	799	898
mg	39,2	2,4	0,8	0,8	79,2	47,0	28,6	30,7	23,9	27,4	18,4	19,7
mEq/l	0	0	0	0	41	91	28	64	25	22	28	15
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	4,0	0,8	1,9	0,6	0,3	0,6	0,4
ml	57	13	15	16	50	44	27	30	23	27	23	22
3/5	L.G.	post-op.			14 m.							
mg/l	0	0	0	0	0	132	149	0	46	8	0	0
mg	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	2,1	0,0	1,3	0,2	0,0	0,0
mEq/l	0	0	0	0	0	1	25	25	25	25	7	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,7	0,7	0,7	0,1	0,0
ml	24	7	7	8	10	9	14	30	28	28	6	7
3/6	M.L.	post-op.			24 m.							
mg/l	277	281	385	430	422	873	832	608	612	778	641	517
mg	6,1	3,4	11,5	6,9	4,2	55,9	43,3	27,4	24,5	13,2	24,4	12,4
mEq/l	0	0	0	0	0	22	64	67	64	64	67	50
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	3,3	3,0	2,5	1,1	2,5	1,2
ml	22	12	30	16	10	64	52	45	40	17	38	24
3/7	P.M.	post-op.			26 m.							
mg/l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
mg	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
mEq/l	0	2	1	6	28	27	27	17	14	16	12	8
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,4	0,4	0,2	0,3	0,2	0,1
ml	42	10	9	11	11	14	14	21	12	17	16	11

	N.F.	Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
		10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
3/8	R.W.	post-op.			28 m.							
mg/l	17	25	33	41	207	335	244	128	397	306	149	298
mg	1,7	0,8	1,5	0,9	7,9	8,4	7,3	3,9	10,3	7,7	4,8	8,9
mEq/l	0	0	0	0	0	0	1	0	3	8	0	6
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	2,0	0,0	1,8
ml	104	34	45	21	38	25	30	30	26	25	32	30
3/9	S.F.	post-op.			19 m.							
mg/l	319	261	352	600	687	600	596	596	886	505	546	517
mg	12,7	5,9	6,0	10,8	26,1	14,4	20,9	20,0	24,8	10,6	10,9	8,3
mEq/l	5	12	20	32	42	72	81	72	81	41	40	40
mEq	0,2	0,3	0,3	0,6	1,6	1,7	2,8	2,4	2,3	0,9	0,8	0,6
ml	40	23	17	18	38	24	35	33	28	21	20	16
3/10	S.R.	post-op.			20 m.							
mg/l	513	190	21	0	108	0	418	468	203	141	315	315
mg	8,2	3,8	0,5	0,0	4,2	0,0	2,1	1,9	6,3	2,3	9,4	6,3
mEq/l	0	0	0	0	0	0	31	40	25	25	40	15
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	1,6	0,8	0,4	1,2	0,3
ml	16	20	22	25	39	19	51	41	31	16	30	20
3/11	T.B.	post-op.			23 m.							
mg/l	170	0	0	0	0	0	8	0	12	12	0	12
mg	6,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,2	0,0	0,2
mEq/l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ml	37	14	13	12	18	13	13	21	17	18	17	19
3/12	U.A.	post-op.			25 m.							
mg/l	70	12	17	54	91	161	269	224	306	277	335	339
mg	1,8	0,1	0,1	0,4	1,6	3,7	3,8	3,1	5,8	2,2	3,0	3,7
mEq/l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ml	25	11	9	8	17	23	14	19	13	8	9	11
3/13	W.R.	post-op.			20 m.							
mg/l	87	4	0	0	389	327	228	265	385	360	352	327
mg	6,5	0,1	0,0	0,0	10,9	4,3	17,3	15,9	2,1	1,5	11,3	13,7
mEq/l	0	0	0	0	0	20	31	56	64	45	25	31
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	2,4	3,4	3,5	1,8	0,8	1,3
ml	75	32	21	19	28	13	76	60	55	41	32	42

		Basalperiode				Pentagastrin-Stimulation							
N.F.		10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80	
3/14	We.J.	post-op.				20 m.							
mg/l	339	435	335	310	604	426	563	571	521	579	372	534	
mg	18,7	4,3	2,4	2,8	23,6	19,2	19,7	28,6	12,0	18,0	8,2	11,2	
mEq/l	6	12	6	0	56	65	65	63	81	81	50	64	
mEq	0,3	0,1	0,1	0,0	2,2	2,9	2,3	3,2	1,9	2,5	1,1	1,3	
ml	55	10	7	9	39	45	35	50	23	31	22	21	
4/1	F.E.	post-op.				30 m.							
mg/l	372	178	0	70	683	389	277	344	261	344	265	310	
mg	33,5	4,6	0,0	1,1	15,7	14,4	13,6	11,7	9,9	10,7	10,1	6,5	
mEq/l	3	0	0	0	10	20	19	25	24	20	24	15	
mEq	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,7	0,9	0,9	0,9	0,6	0,9	0,3	
ml	90	26	20	15	23	37	49	34	38	31	38	21	
4/2	Ge.M.	post-op.				56 m.							
mg/l	0	41	12	4	0	29	12	99	174	240	112	54	
mg	0,0	1,2	0,3	0,1	0,0	0,3	0,1	4,4	1,9	14,2	4,5	0,6	
mEq/l	0	0	0	0	6	0	0	0	12	25	15	1	
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	1,5	0,6	0,1	
ml	76	28	25	20	16	11	8	44	11	59	40	10	
4/3	Ge.W.	post-op.				58 m.							
mg/l	141	178	186	54	389	526	401	327	563	385	468	695	
mg	5,8	2,3	0,9	1,4	13,2	17,3	26,1	7,5	9,0	9,2	10,3	13,2	
mEq/l	0	1	0	0	8	6	12	91	39	81	67	77	
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,8	2,1	0,6	1,9	1,5	1,5	
ml	41	13	5	25	34	33	65	23	16	24	22	19	
4/4	G.L.	post-op.				72 m.							
mg/l	66	203	62	75	178	356	439	530	364	472	443	401	
mg	2,5	3,2	1,7	2,1	5,9	12,8	12,7	13,8	8,4	9,4	7,1	5,6	
mEq/l	0	0	0	0	0	0	9	12	20	20	17	9	
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,5	0,4	0,3	0,1	
ml	38	16	28	28	33	36	29	26	23	20	16	14	
4/5	Ha.M.	post-op.				43 m.							
mg/l	0	95	0	0	257	37	546	377	265	327	219	203	
mg	0,0	6,8	0,0	0,0	7,4	2,1	35,5	15,1	13,5	8,2	8,8	6,9	
mEq/l	0	0	0	0	0	0	47	46	62	45	25	10	
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	1,8	3,2	1,1	1,0	0,3	
ml	32	71	22	31	29	55	65	40	51	25	40	34	

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
	N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
4/6	H.W.	post-op.			54 m.							
mg/l	75	178	54	29	745	526	397	430	319	331	364	402
mg	3,6	5,7	1,6	0,9	45,4	39,4	15,9	25,0	13,7	13,9	13,5	11,6
mEq/l	0	0	0	0	64	79	81	93	85	65	32	25
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9	5,9	3,2	5,4	3,6	2,7	1,2	0,7
ml	48	32	30	30	61	75	40	58	43	42	37	29
4/7	Ka.H.	post-op.			62 m.							
mg/l	0	0	0	0	0	459	348	232	211	228	215	211
mg	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,6	7,7	6,7	6,5	5,9	5,6	4,2
mEq/l	0	0	0	0	0	48	67	20	8	26	20	30
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	1,5	0,6	0,2	0,7	0,5	0,6
ml	42	18	12	17	20	34	22	29	31	26	26	20
4/8	Sch.S.	post-op.			60 m.							
mg/l	112	153	83	66	265	368	352	339	670	472	410	240
mg	5,0	3,2	2,3	1,7	20,1	17,3	20,4	25,5	15,4	9,9	12,7	6,7
mEq/l	0	0	0	0	0	20	40	11	83	83	41	15
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	2,3	0,8	1,9	1,7	1,3	0,4
ml	45	21	28	25	76	47	58	75	23	21	31	28
4/9	Sch.J.	post-op.			38 m.							
mg/l	199	145	153	252	248	240	273	422	319	385	323	389
mg	14,5	3,6	2,0	4,0	10,2	14,6	10,1	11,4	10,5	11,9	10,0	9,0
mEq/l	0	0	0	0	25	15	50	50	50	65	50	50
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,9	1,9	1,4	1,7	2,0	1,6	1,2
ml	73	25	13	16	41	61	37	27	33	31	31	23
4/10	Sta.H.	post-op.			39 m.							
mg/l	33	46	8	4	174	211	331	120	141	145	58	8
mg	2,6	2,3	0,5	0,1	13,7	12,9	27,8	9,8	9,4	9,3	3,0	0,2
mEq/l	0	0	0	0	6	25	50	40	31	40	15	31
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	4,2	3,2	2,0	2,5	0,7	0,8
ml	80	51	61	21	79	61	84	82	67	64	51	27
4/11	Sto.H.	post-op.			60 m.							
mg/l	319	104	29	236	360	327	327	273	302	240	315	468
mg	13,7	1,7	0,3	9,0	12,2	8,5	10,1	8,5	8,5	6,5	14,2	22,9
mEq/l	8	0	0	0	16	37	40	25	31	29	18	64
mEq	0,4	0,0	0,0	0,0	0,5	1,0	1,2	0,8	0,9	0,8	0,8	3,1
ml	43	16	11	38	34	26	31	31	28	27	45	49

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
N.F.		10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
4/12	T.J.	post-op.			36 m.							
mg/l	195	232	178	232	1403	840	716	877	699	828	670	646
mg	12,1	8,3	6,1	5,1	56,1	44,5	22,9	8,8	16,8	20,0	16,1	3,9
mEq/l	0	0	0	0	28	62	64	75	53	59	50	14
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	3,3	2,0	0,8	1,3	1,4	1,2	0,8
ml	62	36	34	22	40	53	32	10	24	24	24	6
4/13	U.W.	post-op.			51 m.							
mg/l	83	50	58	66	33	124	182	125	75	166	112	87
mg	1,2	1,9	1,8	2,1	1,8	2,5	3,8	3,4	2,6	3,8	3,1	2,8
mEq/l	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
ml	15	39	31	31	54	20	21	27	35	23	28	32
4/14	Z.L.	post-op.			53 m.							
mg/l	25	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	8
mg	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,1
mEq/l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ml	68	18	20	21	18	21	13	18	23	13	19	10
5/1	A.A.	U.v.										
mg/l	617	592	749	853	1146	741	401	807	699	418	683	741
mg	40,7	9,5	15,7	11,1	42,4	53,3	22,9	52,5	40,6	16,3	19,1	26,7
mEq/l	20	25	26	31	50	79	83	32	69	64	81	64
mEq	1,3	0,4	0,5	0,4	1,9	5,7	4,7	2,1	4,0	2,5	2,3	2,3
ml	66	16	21	13	37	72	57	65	58	39	28	36
5/2	H.E.	U.v.										
mg/l	0	0	0	21	0	0	0	0	21	215	257	289
mg	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	14,6	23,9	20,3
mEq/l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	25	20
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	2,3	1,4
ml	35	37	12	6	5	8	9	21	36	68	93	71
5/3	K.L.	U.v.										
mg/l	414	526	695	716	881	811	563	505	128	447	364	666
mg	11,6	12,6	17,4	16,5	29,1	27,6	15,8	18,7	4,1	12,5	7,3	22,7
mEq/l	13	16	20	32	50	81	79	65	64	72	56	64
mEq	0,4	0,4	0,5	0,7	1,7	2,7	2,2	2,4	2,0	2,2	1,1	2,2
ml	28	24	25	73	33	34	28	37	32	28	20	34

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
	N.F.	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
5/4	L.M.	U.v.										
mg/l	588	0	0	372	555	492	480	302	488	468	488	629
mg	35,3	0,0	0,0	7,5	23,9	39,9	26,4	14,8	10,3	17,3	21,0	23,3
mEq/l	22	31	10	12	31	77	64	77	56	53	31	72
mEq	1,3	1,4	0,2	0,2	1,3	6,2	3,5	3,5	1,1	2,0	1,3	2,6
ml	60	45	15	20	43	81	55	49	21	37	43	37
5/5	O.P.	U.v.										
mg/l	112	1217	372	4	952	381	633	339	377	335	393	195
mg	5,3	11,7	27,9	0,2	71,4	40,0	53,8	17,0	20,0	20,1	16,5	9,0
mEq/l	0	31	0	0	17	40	81	45	35	31	41	1
mEq	0,0	3,0	0,0	0,0	1,3	4,2	6,9	2,2	1,9	1,9	1,7	1,8
ml	47	96	75	46	75	105	85	50	53	60	42	46
5/6	Si.D.	U.v.										
mg/l	856	463	430	273	501	632	538	343	342	302	389	488
mg	38,5	3,7	4,3	3,0	22,5	22,1	15,1	11,7	5,8	13,0	14,0	18,1
mEq/l	50	25	20	10	32	75	81	81	83	64	6	81
mEq	2,3	0,2	0,2	0,1	1,4	2,6	2,3	2,7	1,4	2,7	0,3	0,3
ml	45	8	10	11	45	35	28	34	17	43	36	37
6/1	B.L.	post-op.			132 m.	B II - Rez.						
mg/l	281	228	182	58	21	203	571	435	12	29	8	21
mg	11,3	6,8	1,5	0,7	0,2	6,1	40,0	5,6	0,2	0,4	0,2	0,2
mEq/l	14	17	8	0	0	31	102	100	0	0	0	0
mEq	0,6	0,5	0,1	0,0	0,0	0,9	7,2	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0
ml	40	30	8	12	9	30	70	13	18	13	20	10
6/2	G.A.	post-op.			24 m.	B II - Rez.						
mg/l	294	1138	484	836	666	567	748	923	910	823	881	799
mg	13,5	24,0	17,4	25,1	28,7	24,4	40,4	44,3	44,6	37,1	40,5	30,4
mEq/l	0	17	0	25	50	67	81	77	79	89	77	79
mEq	0,0	0,4	0,0	0,7	2,2	2,9	4,4	3,7	3,9	4,0	3,5	3,0
ml	46	21	36	30	43	43	54	48	49	45	46	38
6/3	W.E.	post-op.			120 m.	B II - Rez.						
mg/l	298	414	538	724	298	691	749	770	1035	1084	1196	1146
mg	8,9	7,5	9,1	11,6	16,1	15,9	20,2	19,3	22,8	26,2	21,5	18,0
mEq/l	0	8	12	10	0	53	30	35	81	81	98	91
mEq	0,0	0,1	0,2	0,2	0,0	1,2	0,8	0,9	1,8	2,0	7,8	1,4
ml	30	18	17	16	54	23	27	25	22	25	18	15

	N.F.	Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
		10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
7/1	H.E.	post-op.			27 m.	Vagot.-Rez.						
mg/l	703	356	290	252	1026	836	716	873	857	654	873	832
mg	31,0	4,6	3,4	3,0	28,7	49,3	34,4	34,1	29,1	25,5	22,7	17,5
mEq/l	32	20	24	14	69	100	100	115	112	91	105	85
mEq	1,4	0,3	0,4	0,2	1,9	5,9	4,8	4,5	3,8	3,6	2,7	1,8
ml	44	13	15	12	28	59	48	39	34	39	26	21
7/2	Fe.F.	post-op.			63 m.	Vagot.-Rez.						
mg/l	182	207	33	70	178	149	368	393	310	323	244	265
mg	15,7	6,6	1,2	2,3	6,4	1,0	35,0	18,1	12,4	8,1	7,6	1,1
mEq/l	2	1	0	0	0	0	40	40	41	31	40	31
mEq	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,8	1,8	1,3	0,8	1,2	1,3
ml	86	32	36	33	36	7	95	46	40	25	31	40
7/3	Am.M.	post-op.			24 m.	Vagot.-Rez.						
mg/l	281	137	124	153	1072	352	422	464	484	406	451	535
mg	17,2	1,8	1,2	1,8	41,8	14,4	18,2	15,7	15,5	11,8	13,1	11,1
mEq/l	0	0	0	0	19	15	39	48	51	24	32	16
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,6	1,7	1,7	1,6	0,7	0,9	0,5
ml	61	13	10	12	39	41	43	34	32	29	29	33
7/4	Fa.F.	post-op.			24 m.	Vagot.-Rez.						
mg/l	447	360	252	401	604	720	658	538	526	683	890	786
mg	27,3	7,2	3,8	3,6	24,2	20,2	21,7	10,8	18,4	19,8	14,2	28,3
mEq/l	19	12	15	11	0	50	64	75	67	64	38	64
mEq	1,1	0,2	0,2	1,0	0,0	1,4	2,1	1,5	2,3	1,8	0,6	2,3
ml	61	20	15	9	40	28	33	20	35	29	16	36
8/1	Ba.J.	asymptom. Kontrolle										
mg/l	430	377	381	277	741	426	381	584	575	596	811	741
mg	20,2	7,5	7,6	5,0	34,8	24,3	14,5	23,3	20,7	19,7	27,6	20,0
mEq/l	0	0	0	0	61	24	9	12	64	75	64	45
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	2,9	1,4	3,2	0,5	2,3	2,5	2,2	1,2
ml	47	20	20	18	47	57	38	40	36	33	34	27
8/2	Fo.A.	asymptom. Kontrolle										
mg/l	670	505	120	898	881	550	509	480	575	662	691	629
mg	22,8	4,0	3,7	18,0	21,1	31,4	18,8	7,2	8,1	33,1	27,0	13,8
mEq/l	26	8	0	0	31	65	79	98	61	105	85	79
mEq	0,9	0,1	0,0	0,0	0,8	3,7	2,9	1,5	0,9	5,2	3,3	1,7
ml	34	8	31	20	24	57	37	15	14	50	39	22

		Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
N.F.		10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
8/3	H.P.	asymptom. Kontrolle										
mg/l	0	116	104	298	1378	654	708	596	567	757	993	964
mg	0,0	4,3	1,0	4,5	3,0	18,3	17,7	23,2	20,4	17,4	17,9	7,7
mEq/l	0	0	0	0	41	67	105	115	102	102	64	64
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	1,9	2,6	4,5	3,7	2,4	1,2	0,5
ml	20	37	10	15	22	28	25	39	36	23	18	8
8/4	K.F.	asymptom. Kontrolle										
mg/l	352	58	141	203	703	716	327	240	277	244	290	211
mg	28,1	1,1	2,4	3,2	19,0	29,4	15,7	9,8	7,8	8,3	9,3	2,1
mEq/l	0	0	0	0	19	81	81	81	56	38	45	17
mEq	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	3,3	3,9	3,3	1,6	1,3	1,4	0,2
ml	80	19	17	16	27	41	48	41	28	34	32	10
8/5	M.S.	asymptom. Kontrolle										
mg/l	8	21	306	297	654	501	335	286	281	294	252	224
mg	0,4	0,6	5,5	5,4	32,7	20,0	14,8	12,9	9,6	15,6	12,9	8,5
mEq/l	0	0	6	3	67	102	19	102	118	91	79	75
mEq	0,0	0,0	0,1	0,1	3,3	4,1	4,8	4,6	4,0	4,8	4,0	2,9
ml	49	27	18	18	50	40	44	45	34	53	51	38

B. Tabellarische Übersicht über die Versuchsergebnisse zur
Haltbarkeit von Pepsinlösungen.

Zum besseren Verständnis der folgenden Tabelle sei Folgendes vorausgeschickt:

Die Abkürzungen, die in der ersten Spalte erscheinen, geben die Lagerungsbedingungen wieder. " +4° C, 7d " zeigt zum Beispiel eine siebentägige Aufbewahrung bei +4° C an. Die sofortige Aufarbeitung nach kurzer Lagerung im Kühlschrank wurde mit der Bezeichnung " +4° C, 0d " ausgedrückt.

Die folgenden zwölf Spalten geben die jeweiligen Pepsinkonzentrationen in mg/l an. Das Zeichen " - " besagt hier, daß der jeweilige Wert nicht bestimmt werden konnte.

Die Patientennamen wurden auch hier nur durch die Anfangsbuchstaben wiedergegeben.

	N.F.	Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation							
		10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80
I B.I.												
+4°C, Od	526	360	348	410	708	455	352	207	224	268	575	265
+4°C, 7d	546	414	414	418	741	509	348	286	319	488	687	344
-36°C, 7d	447	157	62	99	112	46	33	12	33	46	41	157
II N.A.												
+4°C, Od	716	1068	981	1150	898	840	795	675	641	703	612	857
+4°C, 7d	993	1134	1018	1047	906	807	712	712	708	699	629	857
-36°C, 7d	505	418	364	406	555	252	224	137	203	199	178	-
III M.G.												
+4°C, Od	534	550	261	728	1076	687	604	538	505	778	596	637
+4°C, 7d	608	703	323	757	1030	675	612	575	571	795	646	559
-36°C, 7d	497	224	344	654	650	331	145	83	190	170	83	33
IV R.P.												
+4°C, Od	207	57	319	273	397	406	269	252	286	269	207	293
+4°C, 7d	240	95	335	294	426	306	277	224	298	269	174	269
-18°C, 7d	149	203	335	290	406	302	269	240	290	257	232	286
V W.Ch.												
+4°C, Od	886	257	372	770	675	492	435	521	335	497	666	426
+4°C, 7d	712	62	132	658	612	389	273	476	306	451	430	377
-18°C, 7d	695	248	273	571	497	426	290	385	273	426	435	315
VI T.D.												
+4°C, Od	37	939	737	786	823	625	575	464	542	513	658	393
+4°C, 7d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-18°C, 7d	0	956	695	919	931	521	612	435	641	414	600	414

C. Tabellarische Darstellung der Einzelergebnisse der Versuche mit dem Pepsinhemmer EMD 20138 (Fa. Merck, Darmstadt)

Im folgenden werden in dieser Zusammenstellung die Einzelergebnisse der elf Patienten wiedergegeben, bei denen das Antipeptikum EMD 20138 der Firma Merck, Darmstadt, in-vivo erprobt werden konnte.

Die Zugabe des Antipeptikums wurde in der Tabelle dadurch angezeigt, daß in der dritten Zeile unter der jeweiligen Sekretionsphase, der Vermerk " EMD " angebracht wurde. Die Probanden erhielten durchgehende Nummern, von 1 - 11, zusätzlich wurden die Initialen der Patienten angegeben. In der Tabelle wurden bei den einzelnen Probanden in der ersten Zeile die Sekretionswerte ohne Zusatz des Antipeptikums aufgeführt. In der zweiten Zeile erscheinen dann die Pepsinmengen, die nachdem EMD 20138 in der Nachtfraction, in der ersten und achten Pentastrin-stimulierten Fraction zugefügt wurde, in den einzelnen Fractionen noch nachweisbar waren. Die Werte geben die Pepsinmengen in mg/10 min. an, auf die Wiedergabe der Pepsinkonzentration und der Säuresekretion wurde verzichtet.

Fehlen eines Wertes wurde durch das Zeichen " - " angedeutet.

N.F.	Basalperiode			Pentagastrin-Stimulation								EMD	
	10	20	30	10	20	30	40	50	60	70	80		
EMD												EMD	
Pat. 1, W.J.													
ohne EMD	18,7	4,4	2,4	2,8	23,6	19,2	19,7	28,6	12,0	18,0	8,2	11,2	
nach EMD	33,2	4,3	7,1	3,2	4,9	31,5	20,3	11,6	14,3	13,0	11,8	7,7	
Pat. 2, L.K.													
ohne EMD	39,2	2,4	0,8	0,8	79,2	47,0	28,6	30,7	23,9	27,4	18,4	19,7	
nach EMD	21,2	5,3	17,7	9,4	40,7	21,9	15,4	12,8	15,9	5,5	10,6	12,5	
Pat. 3, G.E.													
ohne EMD	6,4	2,2	1,7	0,4	11,7	10,3	13,2	9,1	6,0	6,3	4,4	3,4	
nach EMD	1,7	3,1	1,2	2,7	4,3	4,2	4,2	6,5	4,1	8,7	3,0	6,5	
Pat. 4, F.F.													
ohne EMD	15,7	6,6	1,2	2,3	6,4	1,0	35,0	18,1	12,4	8,1	7,6	10,6	
nach EMD	1,9	1,2	1,8	1,9	15,5	25,2	11,1	11,3	12,2	14,6	6,7	10,7	
Pat. 5, E.B.													
ohne EMD	0,5	-	0,4	1,0	8,5	10,2	12,4	8,7	7,7	7,1	2,0	2,4	
nach EMD	0,5	0,4	0,3	0,3	7,2	6,2	2,6	6,1	3,2	4,0	1,7	9,4	
Pat. 6, V.J.													
ohne EMD	0,0	0,4	0,2	0,4	63,2	42,1	33,3	19,0	13,4	7,0	0,1	-	
nach EMD	21,1	0,5	0,0	0,4	5,0	24,2	35,7	30,3	24,0	20,2	15,8	9,9	
Pat. 7, T.K.													
ohne EMD	12,1	8,3	6,1	5,1	56,1	44,5	22,9	8,8	16,8	29,9	16,1	3,9	
nach EMD	12,6	6,1	4,5	5,0	15,1	4,6	6,4	12,6	9,3	15,5	7,0	9,4	
Pat. 8, Sch.J.													
ohne EMD	14,5	3,6	2,0	4,0	10,2	14,7	10,1	11,4	10,5	11,9	10,0	9,0	
nach EMD	8,3	3,1	2,8	5,6	12,6	14,7	11,3	13,9	19,4	18,1	24,4	11,0	
Pat. 9, B.R.													
ohne EMD	0,3	0,3	0,1	0,0	0,6	11,4	10,8	11,6	12,4	10,6	4,8	1,6	
nach EMD	3,3	0,5	0,7	0,5	5,8	3,1	10,3	12,0	11,5	0,9	0,3	2,7	
Pat. 10, G.A.													
ohne EMD	13,5	24,0	17,4	25,1	28,7	24,4	40,4	44,3	44,6	37,1	40,5	30,4	
nach EMD	16,1	12,3	10,8	11,6	34,3	25,6	31,3	25,4	33,0	42,8	37,8	18,5	
Pat. 11, H.F.													
ohne EMD	31,0	4,6	4,4	3,0	28,7	49,3	34,4	34,1	29,1	25,5	22,7	17,5	
nach EMD	6,9	3,1	2,4	2,8	8,7	28,6	18,0	30,8	36,9	18,0	17,5	8,9	

V. DISKUSSION

A. VERÄNDERUNG DER MESSBAAREN PEPTISCHEN AKTIVITÄT DURCH VERSCHIEDENE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Eine der ersten Veröffentlichungen über die Haltbarkeit von Pepsinlösungen stammt von NORTHROP (83), der in diesem Zusammenhang auf eine Zerstörung des Pepsins in Abhängigkeit von steigenden Säurekonzentrationen bei einer Temperatur von $+35^{\circ}\text{C}$ hinwies. HUNNER, HUDSON und FLETCHER beobachteten nach Einstellung auf einen pH von 1,8 und Aufbewahrung bei -20°C in Magensaftproben von Hunden eine verminderte peptische Aktivität (59). Nach BERSTAD soll die Lagerung bei -25°C zu einem deutlichen Abfall in der peptischen Aktivität führen. Dieser Verlust sei der Säurekonzentration direkt proportional. Dieses Phänomen trat schon nach 1- bis 3-stündiger Lagerung auf. Tiefgefroren veränderte sich hier die Relation von basaler zu stimulierter Pepsinsekretion. Auch höhere Temperaturen bei der Lagerung reduzieren in dieser Arbeit die meßbare peptische Aktivität. Das Verhältnis stimulierter zu nicht stimulierter Pepsinsekretion wird unter diesen Bedingungen nicht verfälscht. Aufbewahrung bei $+2^{\circ}\text{C}$ führte demgegenüber zu keinen signifikanten Veränderungen (18). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen WHITECROSS und PIPER (117). Bei ihnen hatte jedoch auch mehrtägige Aufbewahrung bei -20°C keine signifikante Reduktion der peptischen Aktivität zur Folge. In der vorliegenden Arbeit sahen wir einen signifikanten Abfall in der peptischen Aktivität nach siebentägiger Lagerung von Magensaftproben bei -36°C . Die basale Pepsinkonzentration wird im Durchschnitt um 44,8%, die Pentagastrin-stimulierte um 73,6% vermindert. Signifikant ist lediglich der Abfall in der stimulierten Periode. Eine Beziehung zwischen Verlust der peptischen Aktivität und steigender Säurekonzentration der Magensaftproben konnte statistisch nachgewiesen werden. Nach siebentägiger Lagerung bei -18°C ist die Pepsingesamtmenge nur um 9,1% niedriger. Diese Differenz war statistisch nicht zu sichern. Eine Abhängigkeit von der Säurekonzentration war nicht zu erkennen. Bei gleicher Lagerungszeit sind die Verluste bei $+4^{\circ}\text{C}$ mit einem Wert von 1,3% noch geringer. Diese Ergebnisse können sowohl mit der Arbeit von BERSTAD, als auch mit der von WHITECROSS und PIPER in Einklang gebracht werden. Beide Autoren deuteten ihre Ergebnisse als Folge der Tatsache des Tiefgefrierens, gingen jedoch nicht weiter auf die Bedeutung der Temperatur, bei der die Proben eingefroren wurden, ein. BERSTAD lagerte

die Proben bei -25°C , WHITECROSS und PIPER bei -20°C . Es bleibt jedoch trotzdem die Frage, ob ein Temperaturunterschied von 5°C solch unterschiedliche Effekte vollständig erklären kann.

Schlüsse über den Mechanismus der Verminderung der meßbaren peptischen Aktivität können aus dieser Arbeit nicht gezogen werden. Es ist zu diskutieren, ob die Änderung der Kristallstruktur und der Dichte des Eises bei Abfallen der Temperaturen die sterische Konfiguration des Pepsinmoleküls beeinflussen könnte. FRUTON wies auf die Bedeutung einer intakten sterischen Struktur für die enzymatische Aktivität des Pepsins hin (42).

Abschließend ist also festzuhalten, daß das Einfrieren von Pepsinlösungen auf Temperaturen unter -18°C das Meßergebnis deutlich verfälschen kann. Besteht die Notwendigkeit, Pepsinlösungen über einen längeren Zeitraum hin aufzubewahren, so empfiehlt sich eine Lagerung bei $+4^{\circ}\text{C}$. Noch besser ist natürlich die sofortige Aufarbeitung.

B. ZUM VERHALTEN DER PEPSINSEKRETION NACH SELEKTIV-PROXIMALER VAGOTOMIE MIT PYLOROPLASTIK

Allgemein anerkannt ist heute die Tatsache, daß die Vagotomie beim Menschen, sowohl die basale, als auch die stimulierte Säuresekretion reduziert (2, 3, 11, 25, 29, 32, 46, 60, 61, 67, 77, 79, 89, 90). Drei Monate nach erfolgreicher Vagotomie wegen Ulcera duodeni ist die basale Säuregesamtmenge je nach Autor zwischen 69% und 96,5% reduziert (3, 25, 32, 45, 46, 60, 61, 88, 90, 92). Bei Beurteilung des Effektes der Vagotomie auf die stimulierte Säuresekretion muß die Verwendung unterschiedlicher Stimuli in Betracht gezogen werden. Bei Stimulation mit Pentagastrin bemerkten KARRA-KOSTIS und BRÜCKNER zwei Monate nach selektiv-proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik wegen Ulcera duodeni einen Abfall des maximalen Säureausstoßes um 69% (25, 61). KONZ und HOLLE beobachteten nach SPV eine Reduktion der Gastrin I-stimulierten Säuresekretion um 84% (67). Bei CLARKE et al. wurde die Pentagastrin-stimulierte Säuresekretion zwei Monate nach proximal-gastraler und selektiver Vagotomie um 69% bzw. 74% reduziert (29). AUBREY und FORREST konnten trotz supra-maximaler Pentagastrinstimulation postoperativ nur 50% bis 60% des praeoperativen Ausgangswertes erreichen. Die Dosis-Antwort-Kurve war nach Vagotomie nach rechts zu höheren Dosen hin verschoben (11). Dieses Phänomen war auch bei Verwendung

von Histamin als Stimulus zu beobachten. Ähnliche Befunde erhob auch KONTUREK (66) nach medikamentöser Ausschaltung des Vagus durch Hexamethonium und Atropin. Auch durch Carbachol konnte COWLEY (32) nach Vagotomie nicht die praeoperativen Werte erreichen, auch nicht bei Erhöhung der verabreichten Dosis. Die von einigen Autoren postulierte (26) und auf Grund von Tierversuchen (10) wahrscheinlichgemachte Überempfindlichkeit des menschlichen Magens nach Vagotomie auf Cholinergika, wie zum Beispiel Carbachol, konnte experimentell nicht bestätigt werden (32). ROLAND fand bei kombinierter Verabreichung von Pentagastrin und eines Cholinergikums nach Vagotomie, keine signifikant stärkere Wirkung als nach alleiniger Stimulation mit Pentagastrin (91, 92).

Von uns wurden unter anderem auch 17 Patienten mit rezidivierenden Ulcera duodeni vor und zwei Monate nach vollständiger selektiv-proximaler Vagotomie einer Magensaftanalyse unterworfen. Dabei war eine signifikante Reduktion der basalen Säuregesamtmenge um 99,5% zu verzeichnen, die Pentagastrin-stimulierte Säuresekretion nahm signifikant um 70% ab. Die unterschiedliche Reduktion der Säuregesamtmenge in basaler und stimulierter Phase mag zum einen durch den Wegfall des bei Ulcus duodeni-Trägern erhöhten Vaustonius bei erhaltener antraler Phase der Verdauung zu deuten sein. Die Abnahme auch der Gastrin-stimulierten Sekretion könnte durch die Tatsache einer verminderten Parietal-Zellmasse (57) oder durch Veränderung der Ultrastruktur der Zellen (1) zu erklären sein. Aber auch die Unterbrechung des N.vagus mag eine Rolle spielen, da die Gastrinwirkung durch Cholinergika oder auch durch Histamin potenziert werden soll (36, 43, 65). Andererseits kann nach erfolgter Denervierung des Magens die praeoperative Pentagastrin-stimulierte Magensekretion nach Zugabe eines Cholinergikums nicht erreicht werden (91, 92). Über das längerfristige Verhalten der Säuresekretion liegen noch nicht genügend Untersuchungen vor.

ROLAND et al. beobachteten einen signifikanten Abfall in der Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion vom 10. bis zum 90. Tag nach proximal-gastrischer Vagotomie ohne Pyloroplastik (90). Am 10. postoperativen Tag waren noch 52% des praeoperativen Ausgangswertes und am 90. postoperativen Tag noch 36% vorhanden.

Einige Autoren berichten von einem signifikanten Anstieg sowohl der basalen als auch der stimulierten Säuresekretion ein Jahr nach Vagotomie (2, 3, 45, 46, 60, 89, 116). Zu berücksichtigen ist hier-

bei die Tatsache, daß es sich um ganz unterschiedliche Vagotomietechniken handelte, die darüberhinaus noch meist nicht mit einer Drainage-Operation kombiniert wurde. Den Einfluß der Pyloroplastik mag die Arbeit von LIAVAG und VAAGE unterstreichen, die bei Ratten eine signifikante Reduktion der Schleimhautdicke des Korpusbereiches beobachteten, wenn eine trunkuläre Vagotomie mit einer Drainage-Operation kombiniert wurde (75).

Auch bleibt anzumerken, daß bei diesen Untersuchungen auch Patienten mit unvollständiger Vagotomie (nach HOLLANDER) miteinbezogen wurden. Bei noch längerfristigen Beobachtungen nach Vagotomie bemerkten GREENALL und AMDRUP kein weiteres Ansteigen der basalen und stimulierten Säuresekretion (3, 45, 46). 5 Jahre nach Vagotomie betrug die durchschnittliche Reduktion der stimulierten Säuregesamtmenge in dieser Studie noch über 50%. Sowohl basale als auch stimulierte Säuremenge wiesen zu diesem Zeitpunkt signifikante Differenzen zu praeoperativen Werten auf (3, 45). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch JOHNSTON et al. bei Langzeitstudien an vagotomierten Patienten (60). MAGEE beobachtete schon eine Woche nach Vagotomie eine signifikante Reduktion sowohl der basalen als auch der stimulierten Säuresekretion. 5 Jahre nach Vagotomie waren keine statistisch faßbaren Differenzen zu asymptomatischen Kontrollpersonen nachzuweisen (79). Alle von ihm ausgewerteten Patienten waren Insulin-negativ.

In unserem Krankengut konnte kein Anhalt dafür gefunden werden, daß die Säuresekretion nach Vagotomie auf lange Sicht hin gesehen wieder ansteigt. Weder die basale noch die Pentagastrin-stimulierte Säuresekretion, zwei Monate nach erfolgreicher Vagotomie, war statistisch verschieden von den Werten, die an Patienten mit 20- bzw. 50-monatigem postoperativen Verlauf und vollständiger Vagotomie gewonnen werden konnten. Die Probanden, deren SPV + PP etwa 50 Monate zurücklag, zeigten signifikante Unterschiede nur zum praeoperativen Kollektiv. Bei der stimulierten Säuresekretion war in dieser Patientengruppe nur 22% des entsprechenden Wertes von Ulcera duodeni ohne operativen Eingriff zu messen. Ähnliche Befunde erhielt man mit einer Restsekretion an Säure von 19% bei Patienten mit einem durchschnittlich 20-monatigem postoperativen Verlauf. In der Basalperiode waren, verglichen mit dem praeoperativen Ausgangswert, 2 Monate nach SPV + PP noch 1,5%, 20 Monate postoperativ 3% und nach 50 Monaten noch 1,5% nachzuweisen.

Bei der Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion war keines der postoperativen Kollektive signifikant verschieden von den bei uns ermittelten Normalwerten. Lediglich in der Basalperiode war eine statistisch sichere Differenz zwischen den postoperativen Kollektiven und der asymptomatischen Kontrollgruppe erkennbar.

Einen Trend aus diesen Ergebnissen herauszulesen, wäre unserer Meinung nach verfrüht. Es kann aus diesen Ergebnissen heraus jedoch die Vermutung geäußert werden, daß die Säuresekretion auch über einen längeren Zeitraum nach selektiv-proximaler Vagotomie hinweg keinen allzu großen Veränderungen unterliegt. Ob das von uns beobachtete, statistisch jedoch nicht zu sichernde, leichte Absinken der stimulierbaren Säuresekretion auf den durch die Pyloroplastik bedingten vermehrten Reflex alkalischen Duodenal- und Gallensaftes zurückzuführen ist, bleibt zu diskutieren. Experimentelle Arbeiten von HOLLE und LIAVAG et al. weisen auf die Bedeutung der Pyloroplastik hin (56, 75).

Die bisher vorliegenden Ergebnisse über den Einfluß der Vagotomie auf die Pepsinsekretion sind relativ spärlich und zum Teil widersprüchlich. Ein Grund hierfür mag in den unterschiedlichen Vagotomieformen zu suchen sein. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß von einigen Chirurgen die Vagotomie nicht mit einer Drainage-Operation verbunden wird. Es sei auch noch auf das unterschiedliche Verhalten von Spezies zu Spezies hingewiesen. Unterschiedliche Ergebnisse können auch darauf beruhen, daß bei den einzelnen Arbeiten verschiedene Arten und Dosen von Stimuli der Magensekretion verwendet wurden.

Bei Hunden hebt eine Vagotomie die Pepsinausschüttung nach Insulinapplikation auf, während die Empfindlichkeit der Pepsinproduzierenden Zellen auf Urecholin erhöht werden soll (10); die Dosis-Antwortkurve wurde dadurch nach links zu kleineren Dosen verschoben, ohne daß der maximale Pepsinausstoß verändert wird. Die Vagotomie vermindert andererseits die Empfindlichkeit der Pepsin-produzierenden Zellen auf Gastrin; die Dosis-Antwortkurve verschiebt sich dadurch nach rechts zu höheren Dosen ohne Verminderung des maximalen Pepsinausstoßes (10, 41). Eine Vagotomie verschiebt die Dosis-Antwortkurve für Histamin nach rechts und reduziert dabei die maximale Pepsinausschüttung (10). Bei Katzen hob die Vagotomie die Ansprechbarkeit der Pepsin-Zellen für Gastrin und Histamin auf.

Auch nach Dosissteigerung war die postoperative Pepsinausschüttung niedriger (40).

KAYNAN et al. sahen bei Hunden eine Abnahme der Pepsinsekretion nach SPV und nach trunkulärer Vagotomie (62). In keinem der Fälle war eine Drainage-Operation durchgeführt worden. TOVEY und Mitarbeiter sahen beim Menschen, daß die Vagotomie den Pepsinausstoß nach Histamingabe vermindert, nicht jedoch nach antraler Stimulation mit einer Peptonbrühe (110). MAGEE bemerkte bei Hunden, daß die Vagotomie zu einer signifikanten Reduktion des Pepsinausstoßes nach jeder der in ansteigenden Dosen verabreichten Pentagastrinmenge führte (79). HALLENBECK et al. untersuchte bei Hunden das Verhalten der Pepsinsekretion nach proximal-gastraler Vagotomie (47). Den Befund, daß die Pepsinausschüttung auf Urecholingabe, die nach Insulingabe bei weitem übertraf, deutete er ebenso wie die gleichzeitig beobachtete dauerhafte Reduktion der basalen Pepsinsekretion als Argument gegen eine signifikante vagale Reinnervation nach proximal-gastraler Vagotomie bei Hunden. BRÜCKNER und KAKRA-KOSTIS studierten 20 Patienten mit Ulcera duodeni vor und zwei Monate nach vollständiger selektiv-proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik (SPV + PP) (25, 61). Dabei machten sie die überraschende Feststellung, daß die Pentagastrin-stimulierte Pepsinausschüttung nach SPV + PP die vor Vagotomie um 65% übertraf. Die Basalsekretion war in dieser Studie um 73% signifikant reduziert. Wurde die Pepsinkonzentration nach Pentagastrinstimulation nach Vagotomie den praeoperativen Werten gegenübergestellt, so ergab sich sogar eine Steigerung um 100%. Die gleichzeitige Messung der Kalziumgesamtmenge im Magensaft war in der Basalsekretion um 46% erniedrigt, in der Pentagastrin-stimulierten Periode postoperativ um 25% erhöht. Das schien die Befunde zu erhärten, nachdem heute angenommen wird, daß die Pepsin-Zymogengranula zusammen mit Ca^{++} -Ionen sezerniert werden. COWLEY sah bei seinem Patientengut eine signifikante Abnahme der basalen Pepsinsekretion nach trunkulärer Vagotomie um etwa 44%. Die postoperative Carbachol-induzierte Pepsinsekretion war um 50% reduziert. Sowohl die basale wie die stimulierte Pepsinkonzentration wurden durch die Vagotomie kaum beeinflusst (32). In einer von ROLAND durchgeführten Untersuchung (90) war zehn Tage nach proximal-gastraler Vagotomie die Pepsinausschüttung nach Pentagastringabe signifikant um etwa 40% erniedrigt. Ein weiterer deutlicher Abfall der stimulierbaren Pepsingesamtmenge war nicht zu sichern, ob-

wohl die Reduktion 90 Tage postoperativ sich auf 50% belief. Durch zusätzliche Gabe von Urecholin konnte die Pepsinausschüttung noch gesteigert werden. CLARKE et al. verglichen die Wirkung von proximal-gastrischer und selektiver Vagotomie auf die Säure- und Pepsinsekretion des Magens (29). Die basale Pepsinausschüttung war nach beiden Vagotomieformen signifikant um etwa 50% bzw. 75% reduziert. In der Pentagastrin-stimulierten Phase betrug die postoperative Abnahme 56% bzw. 69%. Die Wirkung beider Vagotomieformen auf die stimulierte Pepsinsekretion war signifikant. VENABLES berichtete von einem signifikant größerem Effekt der trunkulären Vagotomie auf die Sekretion von Pepsin I als auf die gesamte peptische Aktivität bei Patienten mit " aktiven " Ulcera duodeni (111). Die stimulierte Pepsinsekretion nahm hier um rund 45% ab. AUBKEY und FORREST konnten nach trunkulärer Vagotomie auch durch supramaximale Pentagastrindosen nicht die praeoperativen Pepsinmengen erreichen. Die Vagotomie reduzierte die stimulierbare Pepsinmenge um durchschnittlich 50% (11). Die Arbeiten von ROLAND, BERSTAD und LIAVAG scheinen diese Beobachtung zu bestätigen (92). Unsere Befunde ergeben eine Abnahme der Pepsinsekretion nach selektiv-proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik (HOLLE). Bei den 17 Patienten mit Ulcera duodeni, die wir vor und zwei Monate nach selektiv-proximaler Vagotomie untersuchen konnten, nahm die basale Pepsinmenge um 91,7% signifikant ab. Die von uns ermittelte Reduktion ist somit größer als bei anderen Autoren (25, 29, 32, 61, 90). Die basale Pepsinkonzentration wurde signifikant um 75% reduziert. In der Basalperiode verändert sich also die Pepsinausscheidung nach Vagotomie ähnlich wie die Säuresekretion, sowohl bei der Menge wie auch bei der Konzentration. Die Konzentration verdient unserer Meinung nach mehr Beachtung, weil Vergleiche von Sekretionsmengen vor und nach Vagotomie mit Pyloroplastik, wegen größerer Verluste in das Duodenum durch den erweiterten Pylorus, mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Die Pentagastrin-stimulierte-Pepsingesamtmenge ist 2 Monate nach der Vagotomie um 50% signifikant reduziert. Die Pepsinkonzentration nach Stimulation ist postoperativ im Durchschnitt um 17% niedriger, jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht zu sichern. Dagegen ist die Abnahme der stimulierten Säurekonzentration um rund 55% statistisch signifikant. Auffallend ist ebenso die Tatsache, daß die Vagotomie die Säuregesamtmenge nach Stimulation stärker reduziert als die entsprechende Pepsingesamtmenge. Diese Beobachtung

ist auch bei den anderen Autoren zu finden. AUBREY und FORREST stellten fest, daß der Magen nach Vagotomie sich ähnlich verhält wie bei Gastritis (11, 49). Dort stellte HIRSCHOWITZ (49) eine vermehrte Rückdiffusion von H^+ -Ionen im Austausch für Na^+ -Ionen fest. Dies könnte eine Erklärung für die stärkere Abnahme der Säuregesamtmenge sein, zumal BRÜCKNER und KAKRA-KOSTIS nach selektiv-proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik ähnliche Befunde erhoben (25, 61). In der gleichen Arbeit wurde aber die Feststellung gemacht, daß SPV + PP die Pentagastrin-stimulierte Pepsinkonzentration erhöht. Die Abnahme der basalen Pepsinkonzentration- und -menge lag andererseits in der gleichen Größenordnung wie in dieser Untersuchung. Auch bei der stimulierten Säuresekretion wurden bezüglich Menge und Konzentration die gleichen Ergebnisse erzielt. Ob die in der damaligen Arbeit andere Lagerung der Magensaftproben, vor Bestimmung der peptischen Aktivität, als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse angeführt werden kann, ist nicht mit letzter Sicherheit zu beantworten. Bei der Abnahme der Pepsinsekretion nach SPV + PP mögen ähnliche Faktoren eine Rolle spielen wie bei der Säure. Die Tatsache, daß die Vagotomie die basale Pepsinsekretion wesentlich stärker beeinflußt als die stimulierte, spricht für einen Zusammenhang zwischen dem praeoperativ vorhandenen erhöhten Vagustonus und der erhöhten Pepsinsekretion. Die Abnahme der Pentagastrin-stimulierten Pepsinsekretion nach Vagotomie mag dadurch zu erklären sein, daß die Freisetzung von Azetylcholin durch N.vagus die Hauptzellen für die Wirkung des Gastrins sensibilisiert (43). Auch Histamin vermag den Effekt des Gastrin auf die Pepsinsekretion zu potenzieren (65). Ausgehend von dieser Hypothese ist die Reduktion der Pentagastrin-stimulierten Pepsinsekretion nach Vagotomie durch den Wegfall der verstärkenden Wirkung des N.vagus verständlich. In der Tat konnten ROLAND et al. durch Kombination von Pentagastrin und Carbachol bei vagotomierten Patienten die praeoperative Sekretionskapazität des Magens für Pepsin fast wiederherstellen. Bei der Säuresekretion war dieses Phänomen nicht zu beobachten (91). Erstaunlich erscheint auch, daß KONTUREK durch medikamentöse Vagotomie mittels Hexamethonium und Atropin ähnliche Veränderungen der Pentagastrin-stimulierten Pepsin- und Säuresekretion beobachtete, wie sie nach operativer Vagotomie beschrieben wurden (66). All diese Befunde sprechen für die Bedeutung des Wegfalls des Vagus für die Reduktion der Pentagastrin-stimulierten Ma-

gensekretion nach Vagotomie.

Erstaunlich erscheint, daß nach Vagotomie die stimulierbare Pepsinsekretion ähnlich der von Kontrollen ist. Patienten mit 5-jährigem postoperativem Verlauf liegen bei der stimulierten Pepsinsekretion ebenfalls in dem von uns ermittelten Normalbereich. In der Basalperiode liegen bei allen postoperativen Kollektiven die Pepsinmengen signifikant unter den Werten von Normalpersonen. Zu den gleichen Ergebnissen kam auch MAGEE (79). Bei der Untersuchung von Patienten, deren Vagotomie im Durchschnitt 50 Monate zurücklag, ergaben sich in der basalen und stimulierten Pepsinsekretion keine signifikanten Differenzen zu Patienten mit 2-monatigem postoperativem Verlauf. Das gilt sowohl für die Pepsinmenge als auch für die Konzentration. Bei diesen langfristigen-postoperativen Patienten waren noch 38% der stimulierten Pepsinsekretion von Ulcera duodeni ohne Operation, bei Patienten mit 2-monatigem postoperativem Verlauf noch 51% nachzuweisen. Signifikant war nur der Unterschied zu den praeoperativen Werten. Postoperativ waren keine wesentlichen Veränderungen mehr statistisch zu sichern. Die Differenzen zwischen dem kurzfristig- und dem langfristig-postoperativen Kollektiv können also auch zufälliger Natur sein. Auch hier bleibt die Bedeutung der Pyloroplastik und des damit verbundenen verstärkten Keffluxes für das erhöhte Risiko der Entstehung einer atrophischen Gastritis zu diskutieren (75). Auf die größere Häufigkeit von atrophischen Gastritiden nach Vagotomie gegenüber Kontrollen wiesen bereits einige Autoren hin (89).

Bei der Untersuchung des längerfristigen Verhaltens der Magensekretion nach SPV + PP fiel uns auf, daß die Pentagastrin-stimulierte Säuresekretion relativ stärker als die entsprechende Pepsinsekretion abfällt. Als Vergleichswerte dienten die Sekretionsergebnisse von Ulcera duodeni ohne operativen Eingriff. Nach den Untersuchungen von HIRSCHOWITZ würde dies auf eine Zunahme der atrophischen Gastritis schließen lassen (49).

Zu ähnlichen Ergebnissen, wie wir, kam MAGEE (79). Er untersuchte Patienten, deren erfolgreiche Vagotomie etwa 5 Jahre zurücklag. Der Pentagastrin-stimulierte Pepsinausstoß belief sich, bei dieser Patientengruppe, auf 40% des entsprechenden Wertes von aktiven Ulcera duodeni ohne Operation. 1 Woche nach trunkulärer Vagotomie war noch keine signifikante Reduktion der stimulierten Pepsinsekretion nachzuweisen. Dem widersprächen die Ergebnisse von ROLAND (90).

Festzuhalten bleibt, daß die Resultate unserer Arbeit keinen Anhalt für ein Wiederanstieg der Pepsinsekretion auf praeoperative Werte geben. Auch längere Zeit nach erfolgreicher Vagotomie war die Pepsin- und auch die Säuresekretion signifikant verschieden von praeoperativen Ulcera duodeni. Es war auch die Beobachtung statistisch nicht zu sichern, daß die Pepsin- und Säuresekretion langfristig nach SPV + PP noch weiter abfällt. Nach erfolgreicher Vagotomie scheint sich das Sekretionsverhalten des Magens nicht mehr wesentlich zu ändern.

C. PEPSINSEKRETION BEI PEPTISCHEN ULCERATIONEN DES DUODENUMS UND BEI ULCUSREZIDIVEN TROTZ SELEKTIV-PROXIMALER VAGOTOMIE MIT PYLORO-PLASTIK

Die Erhöhung der basalen und der Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion bei Patienten mit Ulcera duodeni ist eine von allen Autoren bestätigte Tatsache. Dies wird auch zur klinischen Diagnostik verwendet, wenn auch nicht mehr in demselben Ausmaß wie früher. Auch in der vorliegenden Arbeit ist sowohl die basale als auch die Pentagastrin-stimulierte Säuresekretion von Ulcus duodeni-Trägern gegenüber Kontrollen und Patienten mit Magengeschwüren gesteigert. Zwischen Normalpatienten und Trägern von Magengeschwüren sind jedoch kaum Unterschiede im Säureausstoß zu erkennen. Dies steht in Übereinstimmung mit der übrigen Literatur. Die basale Säurekonzentration bei Ulcus duodeni-Trägern übertrifft in der vorliegenden Arbeit die von asymptomatischen Probanden weit. Nach Pentagastringabe steigt die H^+ -Ionen-Konzentration prompt an und erreicht das Maximum 30 Minuten nach Stimulation. Bei Normalpatienten ist ein ähnliches Verhalten festzustellen, nur liegt das Maximum hier in der 60. Minute nach Stimulation. SCHMIDT et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen (102).

Wichtig für die Ulcusentstehung scheint nicht nur ein erhöhter Säureausstoß, sondern auch eine erhöhte Pepsinsekretion zu sein (38, 49, 78, 101, 105, 113). Die Aktivität eines Ulcus duodeni scheint nach VENABLES (113) mit einer erhöhten Pepsinsekretion vergesellschaftet zu sein. Dem widerspricht MAGEE (79). VENABLES und auch TAYLOR wiesen mit unterschiedlichen Methoden einen erhöhten Pepsin-Spiegel im Magensaft von Ulcus duodeni-Trägern nach (109, 113). In unserer Studie zeigt sich, daß die basale Pepsinkonzentration von Ulcus duodeni-Trägern weit über den Werten von asymptomatischen Kontrollen liegt. Die basale Pepsinkonzentration von Patienten mit

Magengeschwüren liegt im Durchschnitt nur knapp unter dem Mittelwert von *Ulcus duodeni*-Trägern.

Nach Pentagastrinstimulation steigt bei *Ulcus duodeni* Patienten die Pepsinkonzentration in der 10-Minuten-Portion sofort an, um dann im folgenden aber unter basale Werte abzusinken. Dies wird in der Literatur durch einen "wash-out-Effekt" erklärt (49, 95, 102). Das Phänomen beruht auf einem, auch in dieser Arbeit festgestellten, verzögerten Anstieg des Pepsins gegenüber dem Volumen. Es mag auf die Besonderheiten der Sekretion von Zymogen-Granula zurückzuführen sein. Hier ist nämlich ein reichlicher Vorrat für eine plötzliche Ausschleusung vorhanden (49). Nach Erreichen des Volumenplateaus tritt dann eine Verdünnung ein, die zu einem Konzentrationsabfall des Pepsins führt. Für die Beurteilung von Veränderungen der Pepsinsekretion ist deshalb wie bei der Säure die Bestimmung die in der Zeiteinheit sezernierte Gesamtmenge notwendig. Ein ähnliches Verhalten der Pepsinkonzentration ist bei *Ulcera ventriculi* zu beobachten. Bei gesunden Kontrollpersonen ist dieses Phänomen auch vorhanden, jedoch sinkt die stimulierte Konzentration nicht unter die verhältnismäßig niedrigen basalen Werte ab, sondern bleibt noch erheblich darüber. HIRSCHOWITZ (49) und SCHMIDT (102) gelangen zu ähnlichen Ergebnissen.

Die basale Pepsingesamtmenge liegt bei *Ulcera duodeni* in Übereinstimmung mit anderen Autoren signifikant über Kontrollen (14, 21, 22, 49, 79, 102) und über den Werten von *Ulcera ventriculi* (49). Die basale Pepsinausschüttung von *Ulcus ventriculi*-Trägern liegt zwar über dem Normalbereich, jedoch ist dies statistisch nicht zu belegen. Bildet man den Quotienten aus Pepsingesamtmenge zu Säuregesamtmenge, so ergibt sich bei der basalen Sekretion für die asymptomatischen Vergleichsgruppen ein Wert von 295. Bei Patienten mit *Ulcera duodeni* erhält man einen Wert von 16. Das bedeutet, daß bei diesem Kollektiv eine gegenüber dem Pepsin relativ höhere Säuresekretion vorliegt. Auch SCHMIDT kommt zu diesem Ergebnis (102). Bei *Ulcera ventriculi* ist der Wert mit 14 noch kleiner. Erwähnenswert sind auch die verhältnismäßig großen Pepsinmengen in der Nachtfraction von *Ulcera duodeni*. Sie liegen in der Größenordnung der entsprechenden Pepsinmengen nach Stimulation. Eine Deutung dieses Phänomens, das, soweit bekannt, noch von keinem Autor erwähnt wurde, ist schwierig. Es könnte das Ergebnis eines exzessiv hohen Vagustonus während der Nacht gedeutet werden. Bei allen drei Kolle-

tiven kommt es sofort nach Pentagastringabe zu einem Anstieg der meßbaren Pepsinmenge. Der Gipfel der Pepsingesamtmenge ist bei Ulcus duodeni Patienten in der 2. Portion nach Stimulation zu finden, bei Ulcera ventriculi in der ersten stimulierten Fraktion. Der MPO ist bei Patienten mit Zwölffingerdarmgeschwüren ungefähr doppelt so groß, wie der BPO. Die Erhöhung der Pentagastrin-stimulierten Sekretion bei Ulcera duodeni gegenüber beschwerdefreien Kontrollen konnte statistisch gesichert werden. Bei Kontrollpatienten verhält sich MPO : BPO im Durchschnitt wie 4 : 1, bei Patienten mit Magengeschwüren wie 3 : 1. Dies spricht für eine schon während der Basalperiode stimulierte Pepsinsekretion. Vergleicht man die Quotienten MAO : BAO und MPO : BPO bei Ulcus duodeni-Trägern, so ergibt sich, daß der Pepsin-Quotient relativ niedriger ist. Das bedeutet, daß die basale Pepsinsekretion verhältnismäßig stärker stimuliert ist als die Säureausscheidung. Ein erhöhter Gastrinspiegel ist nur beim Zollinger-Ellison-Syndrom anzutreffen. Bei Ulcera duodeni scheint der Gastrinspiegel im Normbereich zu liegen (68). Als Erklärung der erhöhten basalen Magensekretion wurde ein erhöhter Vagustonus herangezogen. Es wurde auch vermutet, daß die physiologische Hemmung der Magensekretion durch hormonelle Wirksubstanzen des Duodenums bei Ulcera duodeni mangelhaft ausgebildet ist (118). Wie schon in der Basalsekretion ist der Quotient Gesamtpepsin : Gesamtsäure bei Patienten mit Ulcus duodeni auch in der Pentagastrin-stimulierten Phase geringer als beim Normalkollektiv. Dies zeigt eine relativ höhere Säuresekretion auch nach Gabe des Stimulus an. Dies bestätigten die Ergebnisse von SCHMIDT (102). ELDER machte die Beobachtung, daß bei Verwendung von Insulinhypoglykämie als Stimulus aktive Ulcera duodeni gegenüber inaktiven relativ mehr Pepsin als Säure sezerniert werden (30). SCHMIDT konnte andererseits keinen signifikanten Unterschied in der stimulierten Pepsinsekretion zwischen Ulcera duodeni und Kontrollen feststellen. Er verwendete allerdings Histamin zur Stimulation. HIRSCHOWITZ stellte bei Patienten mit Zwölffingerdarmgeschwüren sowohl in Ruhe, als auch nach Histamingabe eine erhöhte Pepsinausscheidung fest (49). Ergebnisse anderer Autoren weisen in die gleiche Richtung (79, 113).

Bei 1% bis 8% der Patienten, die sich wegen peptischer Geschwüre einer Vagotomie unterzogen hatten, treten Ulcus Rezidive auf (53). Experimentelle Untersuchungen über die Magensekretion, insbesondere die Pepsinsekretion, liegen in nur geringer Zahl vor. KRONBORG be-

richtet, daß bei Rezidive nach trunkulärer Vagotomie schon kurz postoperativ eine erhöhte Säuresekretion anzutreffen sei (70, 71). Auch die präoperative Säureausscheidung sei bei späteren Rezidiven bereits erhöht. Ähnlich verhalte es sich bei Rezidiven nach selektiver Vagotomie. Hier seien jedoch die präoperativen Werte nicht erhöht. VENABLES vermutet, daß der Pepsinausstoß als Parameter für das Risiko eines Rezidivs zu gebrauchen sei (112). ELDER et al. fanden bei Rezidivulcera nach Vagotomie signifikant höhere Pepsinmengen. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten mit beschwerdefreiem Verlauf nach Vagotomie. Nach Stimulation mit Insulin erreichte die Pepsinsekretion von Ulcusrezidiven nicht die Werte von Ulcera duodeni ohne operativen Eingriff. Sie lagen aber deutlich über asymptomatischen postoperativen Kontrollen (38).

In der vorliegenden Arbeit liegt die basale Pepsinsekretion von Patienten mit Rezidivulcera um 72% über beschwerdefreien postoperativen Kontrollen. Statistisch war diese Differenz nicht zu sichern. Bemerkenswert ist auch die massive Erhöhung der Pepsinmenge aus der Nachfraktion. Der höchste basale Pepsinausstoß ist bei Patienten mit Ulkusrezidiven nach Magensekretion zu finden. Dies deutet auf eine erhöhte Stimulation bereits in Ruhe hin. Beide Gruppen mit Ulcusrezidiven zeigen nach Pentagastrinstimulation eine gegenüber Kontrollen erhöhte Pepsinsekretion. Auch diese Differenzen waren nicht signifikant. Wie schon erwähnt, leidet die statistische Auswertung unter der geringen Probandenzahl. Obwohl die Differenzen zwischen Ulcusrezidiven und beschwerdefreien Patienten nach Vagotomie meist sehr groß waren, waren sie in der Mehrzahl statistisch nicht zu sichern.

Erstaunlich erscheint, daß die bei Rezidiven nachweisbaren Pepsinmengen, in der basalen und der stimulierten Periode, in dem von uns ermittelten Normalbereich lagen. Somit wurden die Werte von Ulcera duodeni ohne Operation nicht erreicht. Ähnliches berichten ELDER et al. (38).

Für die Entstehung von Ulcusrezidiven müssen also geringere Pepsinmengen notwendig sein, oder Pepsin spielt eine ätiologische nur untergeordnete Rolle. WALLACE et al. bemerkten in einer experimentellen Studie, daß bei atrophischer Gastritis, deren gehäuftes Auftreten nach Vagotomie gesichert erscheint (93), geringere Pepsinmengen zur Ulcusentstehung benötigt werden (115).

Bei der Säuresekretion ergeben sich, trotz massiver Erhöhung der ba-

salen und der Pentagastrin-stimulierten Ausscheidung, bei Rezidiven nach SPV + PP, nur in der BAO, signifikante Differenzen gegenüber asymptomatischen postoperativen Kontrollen. Rezidive nach Magenresektion weisen ähnliche Ausscheidungswerte auf. Zu ähnlichen Resultaten gelangten auch CARR et al. bei der Untersuchung von Rezidivulcera nach Magensekretion (27).

D. ANWENDUNG EINER ANTIPEPTISCH WIRKENDEN SUBSTANZ (EMD 20138)

Das das von Hauptzellen sezernierte Pepsin für seine Wirksamkeit ein saures Milieu benötigt, ist jede Substanz, die den pH auf Werte über 4 erhöht, so Antacida, auch ein Antipeptikum. Das Interesse an spezifisch antipeptisch wirkenden Substanzen geht auf frühere Studien über die Wirkung des Magenschleims und seiner Einzelkomponenten auf die peptische Aktivität zurück. BABKIN und KOMAROV (12) berichten über das Natriumsalz der Chondroitinschwefelsäure, das die peptische Aktivität des Magensaftes reduzieren soll. KOMAROV isolierte später eine ähnlich wirksame mit Schwefelsäure verestertes Mucopolysaccharid aus Kaninchenmägen (64). LEVEY und SHEINFELD untersuchten dies näher (74). Sie kamen zu der Erkenntnis, daß drei mit Schwefel veresterte Polysaccharide, darunter Heparin und Chondroitinsulfat, im Stande sind, die peptische Aktivität zu hemmen. Hyaluronsäure, das keine Schwefelsäurereste hatte, fehlte diese Eigenschaft. Auch das natürlich vorkommende Carageenin besitzt sowohl antipeptische als antiulcerogene Eigenschaften. ANDERSSON, HART-HILL und BAILLIE untersuchten in mehreren Arbeiten die antipeptischen Eigenschaften von Chondroitinsulfat, Dextransulfat, Dextranphosphat und von hoch- und niedermolekularen Carageeninen (7, 8, 9). Sie kamen zu dem Schluß, daß diese Substanzen nicht das Pepsinmolekül direkt hemmen, sondern nur das Substrat blockieren. Lediglich bei hochmolekularen Carageeninen ist die antipeptische Wirkung durch physikalische Einkapselung des Pepsinmoleküls erklärbar. Sonst war der Wirkungsmechanismus bei allen untersuchten Pepsininhibitoren qualitativ gleich. Es bestanden jedoch große quantitative Wirkungsunterschiede. Die Molekülgröße spielt für die antipeptische Wirksamkeit eine große Rolle; ebenso scheint der Sulfatgehalt und die durch diese Molekülgruppe bedingte Elektronegativität wichtig zu sein. Ähnliche Befunde erhoben auch COOK et al. (31). Aber auch andere nicht eindeutig definierbare Moleküleigenschaften scheint Einfluß auf die antipeptische Wirksamkeit zu besitzen. Die Hemmung ist

angeblich unabhängig davon, ob Magensaft oder gereinigtes Pepsin verwendet wird. Nur mit Protein, nicht jedoch mit N-Acetyl-L-Phenylalanyl-L-Dijodtyrosin als Substrat gelang der Nachweis einer Hemmung. Eine direkte Wirkung auf das Pepsin war nur bei höchsten Inhibitorkonzentrationen und bei pH-Werten unter dem isoelektrischen Punkt des Pepsinmoleküls zu erkennen. Dem widersprechen die Arbeiten von LEVEY und SHEINFELD über Chondroitinsulfat (74).

Ein direkter Angriff auf das Pepsinmolekül wird bei Inhibitoren aus der Gruppe der Polysine vermutet (48).

SUN machte bei Untersuchungen mit Ulcus duodeni-Trägern die Beobachtung, daß die Gabe eines sulfatierten Polysaccharids die peptische Aktivität des Magensaftes um durchschnittlich 50% reduzierte (107). LEVEY und SHEINFELD konnten bei pylorusligierten Ratten durch Verabreichung der gleichen Substanz das Ulcusrisiko vermindern (74). In klinischen Studien sahen CAYER und RUFFIN (28) ebenso wie SUN (105) eine Verminderung der Komplikationen und des Auftretens von Zwölffingerdarmgeschwüren. Die gleiche Tendenz lassen Arbeiten von ZIMMON bei Magengeschwüren erkennen (121). Auch BIANCHI konnte in Versuchen mit Ratten die antiulcerogene Wirkung bestätigen (20). COCKING dagegen konnte bei Ulcera duodeni keinen Effekt feststellen (30). Ähnliche Resultate erhielt bei klinischen Studien LANDECKER (73).

PRINO et al. konnten durch entsprechende Mengen eines sulfatierten Glykopeptids bei Ulcus duodeni-Trägern die peptische Aktivität des Magensaftes fast völlig hemmen (87). Die Wirkung hielt etwa 30 Minuten an. Auch in-vitro gelang es, die peptische Aktivität zu hemmen. Bei gereinigtem Pepsin konnten sie jedoch keine Wirkung des Inhibitors feststellen. Sie zogen daraus die Schlußfolgerung, daß das Pepsin des Magensaftes an einen Mukopolysaccharidkomplex gebunden ist, der auch der Angriffspunkt dieses Inhibitors ist.

OLESEN studierte die anti-peptische Wirkung von Bentonit, einer aus aluminiumhaltigem Lehm gewonnenen mineralischen Substanz (84). Die peptische Aktivität im Magensaft war nach Applikation dieser Substanz fast völlig verschwunden. Das Pepsin wurde durch Ausfällung inaktiviert. Bei experimentellen Versuchen an pylorusligierten Ratten ergab sich eine deutliche antiulcerogene Wirkung. Auch in klinischen Studien war ein Effekt zu verzeichnen.

Die Hemmwirkung eines Pentapeptids (Pepstatin^R) untersuchten SVENDSEN et al.. In Magensäften war nach Gabe dieses Medikaments kein

Pepsin mehr nachzuweisen (107).

Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Pepsininhibitor handelte es sich um ein sulfatiertes Polysaccharid (EMD 20138). Der Schwefelgehalt schwankte zwischen 14 - 15% (81). In vitro-Versuche der Fa. Merck, Darmstadt (81) ergaben eine pH-Abhängigkeit der Wirkung. Lediglich unterhalb pH 1,5 hemmt EMD 20138 nicht, ansonsten soll nahezu der gesamte Bereich der Pepsinaktivität abgedeckt werden. Bei pH 1,8 soll die Hemmung 5 - 40% betragen, bei pH 3 55 - 90% und bei pH 4,5 etwa 50%. Experimentelle Studien mit Ratten (81) zeigten eine signifikante Reduktion der peptischen Aktivität und Verminderung der Ulcushäufigkeit bei Pylorusligation.

Unsere Resultate ergeben kein einheitliches Bild.

Während der Nachtfraction und der folgenden basalen Periode wird durch einmalige Antipeptikum-Gabe die Pepsinmenge nur um 16% bzw. 5% (Basalsekretion) vermindert. In der stimulierten Phase war 10 Minuten nach Inhibitor-Instillation eine Reduktion der meßbaren Pepsinmenge um 37% zu beobachten. Eine Hemmwirkung ist noch nach Applikation in der 60. Minute zu erkennen, wenn die Reduktion hier auch nur noch etwa 10% beträgt. Anschließend ist ein Anstieg zu verzeichnen. Erneute Gabe von EMD 20138 zeigt keine Wirkung mehr auf die peptische Aktivität. Die gesamte Pentagastrin-stimulierte Pepsinmenge (MPO) ist durch die Gabe des Antipeptikums um 25% signifikant erniedrigt. Wie die geringfügige Reduktion durch die ersten und die dritten Antipeptikuminstitutionen zu deuten sind, bleibt unklar. Eine Rolle mag dabei das alkalische Milieu, welches in diesen Magensaftportionen vorherrschte, spielen. In der stimulierten Phase bewegte sich der pH in einem Bereich, der dem Wirkungsoptimum des Inhibitors kam, beziehungsweise an dessen unterer Grenze zum Säuren hin lag. Das pH-Optimum der peptischen Aktivität und der Wirkung des Inhibitors liegen relativ nahe beieinander (etwa pH 2). Ist der Inhibitor-Effekt in diesem Bereich ausreichend, so genügt dies. Die Wirkung des Pepsins nimmt dann mit zunehmender Entfernung vom pH-Optimum ziemlich rasch ab. Es ist auch fraglich, ob in Nähe der Magenwandung sehr niedrige pH-Werte anzutreffen sind.

Darüberhinaus beruht die Schutzwirkung des EMD 20138 nicht nur auf der Inaktivierung des Pepsins, sondern auch auf der Bildung eines Komplexes mit Proteinen der Magenwand (6). Hierdurch wird eine Barriere gegen die peptische Andauung gebildet. Die hohe Affinität des Inhibitors zu Eiweißmolekülen bedingt aber auch eine Minderung

der Hemmwirkung durch Nahrungsproteine. Er müßte folglich zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Nicht auszuschließen sind bei dieser Studie Verluste an Magensaft ins Duodenum, bei der Instillation des Inhibitors. Hier wirkt sich die Erweiterung des Pylorus durch die Pyloroplastik nachteilig aus. Die Entstehung Trichloressigsäure-löslicher Proteinkomplex durch Antipektikaeinwirkung und die damit verbundene Verfälschung des Meßergebnisses wurde von ANDERSON et al. bei niedermolekularen Carageenananen vermutet (9). Die Verwendung von mehreren Leerwerten bei der Messung der peptischen Aktivität verhindert jedoch diesen methodischen Fehler. Einige Autoren sprachen die Befürchtung aus, durch Antipektika könnte die Umwandlung von Pepsinogen in Pepsin beschleunigt werden. Das gelte vor allem für Konzentrationen unterhalb der Hemmschwelle (5, 58).

Eine Möglichkeit, einen optimalen pH zu erzielen, wäre die Verwendung von länger anhaltender Antacida, wie zum Beispiel Aluminiumhydroxid gewesen. Darauf wurde jedoch bewußt verzichtet, da eigene in vitro-Studien wie Arbeiten von ANDERSON und HARTHILL (4) eine eigenständige antipektische Wirkung von Antacida wahrscheinlich machen. Wir konnten durch Zugabe von Aluminiumhydroxid (Aludrox ^R) zu einer Magensaftprobe von pH 1,85 die peptische Aktivität um etwa 35% vermindern. Bei einer Magensaftprobe von pH 1 war keine Wirkung festzustellen.

Eine abschließende Wertung der antipektischen Wirkung des untersuchten Medikamentes ist nicht möglich. Es ist aber erstaunlich, daß bei gleichzeitiger Pentagastrinstimulation des Magens und EMD 20138 Instillation eine signifikante Hemmung der peptischen Aktivität erzielt werden konnte. Unsere Ergebnisse lassen es wahrscheinlich erscheinen, daß zur Wirkung des Inhibitors ein etwas saures Milieu notwendig ist.

Weitere experimentelle Untersuchungen wären notwendig, um sich ein abschließendes Urteil bilden zu können. Vor allem aber erschiene eine klinische Studie nützlich.

Die vorliegenden Untersuchungen, machen deutlich, daß man in der Magenphysiologie, neben der Säure- und Elektrolytsekretion, der Pepsinsekretion mehr Aufmerksamkeit schenken sollte. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auch auf die Wichtigkeit der Lagerungsbedingungen, speziell der Temperatur, denen die Magensäfte ausgesetzt sind, hin. Viele Autoren vernachlässigten bisher diesen Aspekt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Wir studierten bei insgesamt 106 Probanden die Magensekretion. Es wurde dabei die von BERSTAD angegebene Methode zur Pepsinbestimmung verwendet.

- 1) Zunächst untersuchten wir den Einfluß verschiedener Lagerungsbedingungen auf die Stabilität von Pepsinlösungen. Siebentägige Lagerung bei -36°C hatte einen erheblichen Abfall der Pepsinkonzentration zur Folge. In der stimulierten Periode waren nur noch 26% der ursprünglich vorhandenen Pepsinkonzentration, in der Basalperiode noch 45% nachweisbar. Signifikant war nur die Veränderung in der stimulierten Periode. Aufbewahrung bei -18°C und $+4^{\circ}\text{C}$ hatte keinen Einfluß auf die Pepsinkonzentration.
- 2) Bei 17 Patienten wurde vor - und 2 Monate nach - SPV + PP eine Magensekretionsanalyse durchgeführt.
Das Magensaftvolumen nimmt zwar um 40% ab, jedoch ist dies statistisch nicht signifikant.
Die Säuremenge wird in der Basalsekretion um 99,5% und in der stimulierten Phase um 70% reduziert. Die Veränderungen sind hier, wie auch bei der Konzentration, signifikant. In der basalen Phase nahm die Säurekonzentration um 99%, in der stimulierten Phase um 55% ab.
Die Pepsinkonzentration nimmt in der Basalperiode signifikant um 99% und in der stimulierten Phase nur um 17% ab.
Die Pepsingesamtmenge fällt nach SPV + PP in der basalen Periode um 92% und in der stimulierten Phase um 50% ab. Beide Veränderungen sind statistisch signifikant.
- 3) Darüber hinaus konnte bei 28 Patienten mit längerem postoperativem Verlauf nach SPV + PP (wegen Ulcera duodeni) eine Magensekretionsanalyse durchgeführt werden. Bei der einen Hälfte lag der Eingriff im Durchschnitt 20 Monate, bei den anderen 14 Probanden 50 Monate zurück. Sie wurden mit 32 Ulcera- duodeni- Trägern sowie mit 28 Probanden, deren Vagotomie 2 Monate zurück-lag, verglichen. Darunter befanden sich auch jene 17 Probanden, die vor und 2 Monate nach SPV + PP untersucht werden konnten.
Die Sekretionsanalysen bei den zusätzlich untersuchten Patienten, von denen die einen der Gruppe mit Ulcera duodeni,

die andere den Patienten mit 2-monatigem postoperativem Verlauf zugerechnet wurden, bestätigten nur die bei 17 prae- und postoperativ untersuchten Patienten gewonnen worden waren. Die Magensaftvolumina der langfristig-postoperativen Kollektive zeigen nur gegenüber den Werten von Ulcera duodeni signifikante Veränderungen.

20 bzw. 50 Monate nach Vagotomie sind bei der Säurekonzentration der Basalperiode noch 2%, in der stimulierten Phase noch 30% der vergleichbaren Werte bei Ulcera duodeni nachweisbar. Der BAO beträgt langfristig nach SPV + PP nur noch 1% der bei Ulcera duodeni messbaren Werte. Nach Pentagastrin-stimulation werden 20% der bei Ulcera duodeni sezernierten Mengen erreicht.

Der basale Pepsinausstoß sinkt langfristig nach Vagotomie auf 12 mg/h (20 Monate postoperativ) und 13 mg/h (50 Monate postoperativ) ab, der MPO auf 72 bzw. 73 mg/h. Das entspricht einer signifikanten Abnahme von 88% in der basalen und 64 % in der stimulierten Phase gegenüber praeoperativen Werten. Bei der Pepsinkonzentration ergibt sich nur in der basalen Periode eine signifikante Reduktion und zwar um 86%. In der stimulierten Phase beläuft sich die Abnahme auf 40%. Sowohl bei der Pepsinkonzentration wie auch bei der Pepsingesamtmenge erhält man keine signifikanten Differenzen zwischen kurzfristig- und langfristig-postoperativen Patienten. Dies trifft auch für die Säurekonzentration und die Säuregesamtmenge zu.

Die selektiv-proximale-Vagotomie (HOLLE) führt also zu einer signifikanten Reduktion der wichtigsten Parameter der Magensekretion und speziell des Pepsins, die auch langfristig erhalten bleibt.

- 4) Bei der Gegenüberstellung eines Kollektivs mit Ulcusrezidiven, trotz durchgeführter SPV + PP und einer Vergleichsgruppe (ohne Beschwerden nach SPV + PP), kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

Die Pepsinkonzentration bei Patienten mit Ulcusrezidiven ist in der Basalsekretion um 216% und in der Pentagastrin-stimulierten Phase um 63% höher. Der BPO ist um 72% und der MPO um 78% erhöht. Keine der Differenzen ist statistisch zu sichern. Obwohl die Gruppe mit Ulcera die Kontrollen bei der basalen

Säuresekretion um den 11-fachen Betrag übertreffen und nach Stimulation ein um 83% höherer Wert zu verzeichnen ist, gibt es keine signifikanten Unterschiede. Die Erhöhung um den 8-fachen Betrag bei Rezidiven gegenüber Kontrollen in der basalen Säurekonzentration ist signifikant, nicht jedoch der um 180% höhere Wert bei der stimulierten Säuregesamtmenge. Magensaftanalysen von 3 Patienten mit Ulcusrezidiven nach einer Magenresektion ergeben ähnliche Resultate wie Ulcera, trotz Vagotomie. Auffällig sind lediglich die bei diesen Patienten erhöhte Pepsinkonzentration und Pepsingesamtmenge in der Basalperiode. Mit Ausnahme der stimulierten Pepsinkonzentration werden die Werte von Ulcera duodeni nirgends erreicht.

- 5) Außerdem wurde die Magensekretion und speziell die Pepsinsekretion von gesunden Kontrollpersonen und von Patienten mit Magengeschwüren verglichen.

Wir fanden bei Patienten mit Zwölffingerdarmgeschwüren eine signifikant, gegenüber Kontrollen um 264% gesteigerte basale, und eine um 60% höhere stimulierte Pepsingesamtmenge. Ulcus-duodeni-Träger weisen nur in der Basalperiode höhere Pepsinkonzentrationen auf. Sie liegen um den vierfachen Betrag über den Kontrollen.

Bei der Säureausscheidung ist die basale und die stimulierte Säurekonzentration und Säuregesamtmenge bei Ulcera duodeni signifikant gegenüber den gesunden Probanden erhöht.

Es fällt auf, daß während der Basalperiode, verglichen mit der Ausscheidung nach Pentagastrin-Reiz bei Ulcera duodeni, relativ mehr Pepsin als Säure sezerniert wird.

Bei Patienten mit Magengeschwüren sind zwar alle Parameter der Magensekretion (Säurekonzentration, Säuregesamtmenge, Pepsinkonzentration, Pepsingesamtmenge) gegenüber Kontrollen leicht, jedoch nicht signifikant erhöht, erreichen aber bei weitem nicht die Werte von Ulcera duodeni.

- 6) Wir untersuchten schließlich auch die antipeptische Wirkung eines sulfatierten Polysaccharid bei 11 Patienten, von denen sich die meisten einer Vagotomie unterzogen hatten. Eine eindeutige Hemmung der peptischen Aktivität ist nur erkennbar, wenn zugleich mit der Stimulation durch Pentagastrin und der damit verbundenen Ansäuerung des Magenmilieus das

Antipeptikum instilliert wird. 10 bzw. 20 Minuten nach Applikation ist die peptische Aktivität um 37% bzw. 30% reduziert. Eine Hemmwirkung, wenn auch nur eine geringe, ist noch 40 Minuten nach Gabe des Antipeptikums zu erkennen. Die Pepsingesamtmenge nach Stimulation (MPO) sinkt durch die einmalige Applikation des Antipeptikums von 131 mg/h auf 98 mg/h, entsprechend einer Reduktion von 25%, ab. Diese Veränderung ist statistisch signifikant. Wird der Pepsininhibitor in der ersten Fraktion - der Nachtfraktion - verabreicht, so ist die Hemmwirkung nur sehr gering (16%). Ein Effekt bleibt aus, wird 80 Minuten nach Pentagastrin-Reiz und zweiter Antipeptikumapplikation dieser Pepsininhibitor ein drittes Mal verabreicht.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Aase, S., Roland, M., Olesen, B. R.
Ultrastructure of parietal cells before and after proximal gastric vagotomy in duodenal ulcer patients.
Scand. J. Gastroent. 11, 55 - 64, 1976
- 2) Aeberhard, P., Schmidt, E., Halter, F., Mayer, C.
Gastric-Sekretion studies of 40 patients with SPV.
Helv. chir. Acta 42, 189 - 192, 1975
- 3) Amdrup, E., Kragelund, E.
Evidence for partial vagal reinnervation of stomach after highly-selective vagotomy without a drainage procedure (HSV) for duodenal ulcer in man.
Gut 12, 866, 1971
- 4) Anderson, W., Harthill, J., E.
Aluminium hydroxide and pepsin
J. Pharm. Pharmacol. 24, 166, 1972
- 5) Anderson, W.
Activation of pepsinogen by sulfated glycosaminoglycans: a possible role in peptic ulcerogenesis.
J. Pharm. Pharmacol. 21, 264 - 266, 1969
- 6) Anderson, W.
The effect of a sulfated polysaccharide upon the diffusion of pepsin through mucin.
J. Pharm. Pharmacol. 13, 122 T, 1961
- 7) Anderson, W., Baillie, A. J., Harthill, J. E.
Peptic inhibition by macroanions
J. Pharm. Pharmacol. 20, 715 - 722, 1968
- 8) Anderson, W., Baillie, A. J.
Carageenans and the proteolytic activity of human gastric sekretion.
J. Pharm. Pharmacol. 19, 720 - 728, 1967

- 9) Anderson, W., Harthill, J. E.
Degraded and undegraded carageenans and antipeptic activity.
J. Pharm. Pharmacol. 19, 460 - 467, 1967
- 10) Anderson, W., Grossman, M. J.
Effect of vagal denervation of pouches on gastric secretion
in dogs with intact or resected antrums.
Gastroenterology 48, 449 - 462, 1965
- 11) Aubrey, D. A., Forrest, A. P. M.
The effect of vagotomy on human gastric secretion.
Brit. J. Surg. 57, 332 - 338, 1970
- 12) Babkin, B. P., Komarov, S. A.
The influence of gastric mucus on peptic digestion.
Can. Med. Assoc. J. 27, 463, 1932
- 13) Baker, B. L., Bridgeman, R. M.
The histology of the gastrointestinal mucosa (rat) after
adrenalectomy or administration of adrenal cortical hormones.
Amer. J. Anat. 94, 363 - 397, 1954
- 14) Baron, J. H.
An assessment of the augmented histamine test in the diagnosis
of peptic ulcer.
Gut 4, 243, 1963
- 15) Barreras, R. F., Donaldson, R. M.
Effects of induced hypocalcemia on human gastric secretion.
Gastroenterology 52, 670 - 675, 1967
- 16) Bauer, H., Holle, F.
Effect of SPV on gastric secretion as determined by insulin
test in man (A check of 100 unselected cases of SPV with
pyloroplasty) .
in: Vagotomy, p. 142 - 146
Ed. by F. Holle and W. Anderson
London - Heidelberg - New York: Springer Verlag, 1974

- 17) Berstad, A., Petersen, H.
Effect of secretion on histamine- and pentagastrin-induced secretion of pepsin in man.
Scand. J. Gastroent. 5, 459 - 463, 1970
- 18) Berstad, A.
Effect of storage on peptic activity of human gastric juice.
Scand. J. Gastroent. 5, 525 - 527, 1970
- 19) Berstad, A.
A modified hemoglobin substrate method for the estimation of pepsin in gastric juice.
Scand. J. Gastroent. 5, 343 - 348, 1970
- 20) Bianchi, R. G., Cook, D. L.
Antipeptic and antiulcerogenic properties of a synthetic sulfated polysaccharide (SN - 263).
Gastroenterology 47, 409, 1964
- 21) Bonfils, S., Dubrasquet, M., Lewin, M., Vatieer, J.
Role physiologique des sécrétions antrales.
J. franc. Gastro-Entèrol. 7, 90, 1969
- 22) Bonfils, S., Lewin, M., Vatieer, J., Dubrasquet, M., Bader, J. B.
Correlation between adic and peptic secretion in man (Coefficient K 25).
p. 164
Oslo 1968
- 23) Brooks, A. M., Isenberg, J., Grossmann, M. I.
The effect of secretion, glucagon and duodenal acidification on pepsin secretion in man.
Gastroenterology 57, 159.- 162, 1962
- 24) Brown, J. C., Pederson, R. A.
A multiparameter study on the action of preparations containing cholecystokinin-pancreozymin.
Scand. J. Gastroent. 5, 537 - 541, 1970

- 25) Brückner, W. L., Karra-Kostis, K., Holle, F.
Über Veränderungen in der Pepsin-Sekretion nach selektiver
proximaler Vagotomie und Pyloroplastik.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1974, S. 81 - 84
- 26) Cannon, W. B.
A law of denervation
Amer. J. Med. Sci. 198, 737 - 750, 1939
- 27) Carr, D. M., Holubitsky, I. B., Bogoch, A.
Histalog stimulated gastric acid secretion after partial
gastrectomy.
Gastroenterology 60, 646, 1971
- 28) Cayer, D., Ruffin, J. M.
Effect of depepsin in the treatment of peptic ulcer.
Ann, NY, Acad. Sci. 140, 744 - 746, 1967
- 29) Clarke, R. J., Allan, R. N., Alexander-Williams, J.
The effect of retaining antral innervation on the reductions
of gastric acid and pepsin secretion after vagotomy.
Gut 13, 894 - 899, 1972
- 30) Cocking, B., Shir, B.
A trial of amylopectin sulfate (SN-263) and propentheline
bromide in the long-term treatment of chronic duodenal ulcer.
Gastroenterology 62, 6 - 10, 1972
- 31) Cook, D. L., Erich, S., Cammarala, P. S.
Comparative pharmacology and chemistry of synthetic sulfated
polysaccharides.
Arch. Int. Pharmacodyn. 144, 1, 1963
- 32) Cowley, D. Z.
Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin: response to
a cholinergic drug in man.
Gut 13, 99 - 102, 1972

- 33) Deiflhard, V.
Veränderungen in der Pepsin- und Säuresekretion des Magens nach selektiver-proximaler Vagotomie und Pyloroplastik beim Ulcus ventriculi.
Inaug. Diss. Med. Fak. Ludwigs-Maximilians-Universität München, 1977
- 34) Deiflhard, V.
Persönliche unveröffentlichte Mitteilung.
- 35) Dragstedt, L. R., Woodward, E. R., Camp, E. H.
The question of the return of gastric secretion after complete vagotomy.
Arch. Surg. 61, 775, 1950
- 36) Dutt, B., Magee, D. F.
Pepsin secretion by Heidenhain pouches in dogs.
Amer. J. Physiol. 223, 480 - 483, 1972
- 37) Elder, J. B., Smith, I. S.
Gastric acid output, pepsin output and lean body mass in normal and duodenal ulcer-subjects.
Lancet 7914, 1000 - 1003, 1975
- 38) Elder, J. B., Walker, D. I., Gillespie, I. E.
Evaluation of gastric pepsin output to insulin in patients with recurrent ulcer.
Europ. Surg. Research. 5 Suppl, 11, 1973
- 39) Ellis, C. M., Lunseth, J. B., Nicoloff, D. M.
Effect of protease inhibitors on experimental peptic ulceration.
Amer. J. Surg. 119, 213 - 216, 1970
- 40) Emas, S., Grossmann, M. I.
Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin responses to histamine and gastrin in cats.
Amer. J. Physiol. 213, 657 - 662, 1967

- 41) Emas, S., Grossmann, M. I.
Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin responses to histamine and gastrin in dogs.
Amer. J. Physiol. 212, 1007 - 1012, 1967
- 42) Fruton, J. S.
The active site of pepsin
Accounts of Chemical Research 7, 241 - 246, 1974
- 43) Gillespie, I. E., Grossmann, M. I.
Potentiation between urecholine and gastrin extract and between urecholine and histamine in the stimulation of Heidenhain pouches.
Gut 5, 71 - 76, 1964
- 44) Goldstein, H., Murphey, D., Sokol, A., et al.
Gastric acid secretion in patients undergoing chronic dialysis.
Arch. Int. Med. 120, 645 - 653, 1967
- 45) Greenall, M. J., Lyndon, P. J., Goligher, J. C., Johnston, D.
Long term effect of highly selective vagotomy on basal and maximal acid output in man.
Gastroenterology 68, 1421 - 1425, 1975
- 46) Greenall, M. J..
Effects of truncal, selective and highly selective vagotomy on gastric secretion in man.
Gut 15, 834, 1974
- 47) Hallenbeck, G. A., Glysteen, J.
Proximal selective vagotomy without " drainage ".
Ann. Surg. 179, 608 - 617, 1974
- 48) Harthill, J. E., Anderson, W., Baillie, A. J.
Cationic Inhibition of pepsin with polysines.
J. Pharm. Pharmacol. 27, 13 P, 1975
- 49) Hirschowitz, B. I.
Electrolytes in human gastric secretion.
Am. J. Dis. 6, 199 - 228, 1961

- 50) Hollander, F.
Laboratory procedures in the study of vagotomy (with parti-
culär reference to the insulin test).
- 51) Holle, F.
Allgemeine und technische Indikationsfehler in der Ulcuschi-
rurgie.
Fortschr. Med. 88, 385 - 389, 1970
- 52) Holle, F.
Regeneration of the vagus nerve.
in: Vagotomy, p. 116 - 118
Ed. by F. Holle and S. Anderson
Berlin - Heidelberg - New York, Springer - Verlag 1974
- 53) Holle, F.
Vagotomy in ulcer complications.
in: Vagotomy, p. 206 - 220
Ed. by F. Holle and S. Anderson
Berlin - Heidelberg - New York, Springer - Verlag 1974
- 54) Vagotomy
Latest Advances
Edited by F. Holle and S. Anderson
Berlin - Heidelberg - New York, Springer - Verlag 1974
- 55) Holle, F.
Spezielle Magen Chirurgie
Berlin - Heidelberg - New York, Springer - Verlag 1968
- 56) Holle, F., Okukubo, F.
Effect of pyloroplasty on gastric secretion after SPV and
SV in dogs.
in: Vagotomy, p. 72 - 75
Ed. by F. Holle and S. Anderson
Berlin - Heidelberg - New York, Springer - Verlag 1974

- 57) Holle, G., Schauer, A., Fellner, K.
On the effect of selective proximal vagotomy on the parietal cells in duodenal ulcers.
Chir. Gastroent. 5, 310 - 317, 1971
- 58) Horowitz, M. I., Pamer, T., Glass, G. B. I.
Promotion of activation of pepsinogen by anions including RNA and sulfated mucosubstances.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 853 - 857, 1970
- 59) Hunner, M. C., Hudson, F. B., Fletcher, T. L.
Stability of pepsin during storage in canine gastric secretions and aqueous solutions.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130, 1246 - 1250, 1969
- 60) Johnston, D., Wilkinson, A. R., Humphrey, C. S., Smith, R. B., Goligher, J. C., Kragelund, E., Amdrup, E.,
Serial studies of gastric secretion in patients after highly selective (Parietal cell) vagotomy without a drainage procedure for duodenal ulcer.
I. Effect of highly selective vagotomy on basal and penta-gastrin-stimulated acid output.
Gastroenterology 64, 1 - 11, 1973
II. The insulin test after highly selective vagotomy.
Gastroenterology 64, 12 - 21, 1973
- 61) Karra-Kostis, K.
Veränderungen in der Pepsin- und Elektrolytsekretion des Magens nach selektiver-proximaler Vagotomie und Pyloroplastik.
Inaug. Diss. Med. Fak. Ludw.-Max.-Uni.-München 1974
- 62) Kaynan, A., Ben-Ari, G., Kark, A. E., Rudick, J.
Effects of parietal cell vagotomy on acid and pepsin secretion in gastric fistula dogs.
Ann. Surg. 178, 607 - 613, 1967

- 63) Kocain, J., Hlavackova, D.
Calcium and gastric secretion II.
Rev. Czechoslovak Medicine 15, 55 - 61, 1969
- 64) Komarov, S. A.
The influence of mucoitin-sulphuric acid on peptic digestion.
Am. J. Dig. Dis. 3, 164, 1936
- 65) Konturek, S., Olesky, J.
Potentiation between gastrin-like pentapeptide and histamine
in the stimulation of gastric secretion in man.
Gastroenterology 53, 912 - 917, 1967
- 66) Konturek, S. J., Szybinski, Z., Horzela, T.
Effect of medical vagotomy on acid and pepsin responses to
histamine and pentagastrin in man.
Scand. J. Gastroent. 2, 311 - 315, 1967
- 67) Konz, B., Holle, F.
Effect of exogenous gastrin on the SP-vagotomized stomach
in man.
in: Vagotomy, p. 75 - 77
Ed. by F. Holle and S. Anderson
Berlin - Heidelberg - New York, Springer - Verlag 1974
- 68) Korman M. G., Soveny, C., Hansky, J.
Serum gastrin in duodenal ulcer I: basal levels and the effect
of food and atropine.
Gut 12, 899 - 902, 1971
- 69) Kowalewski, K., Chumura, G.
Effect of prolonged intravenous infusion of dextran on gastric
secretion of rats bearing permanent gastric fistulas.
Arch. Int. Pharmacodyn. 177, 407 - 415, 1969
- 70) Kronborg, O., Madsen, P.
Relationships between gastric acid secretion and recurrent
ulcer after selective vagotomy and pyloroplasty.
Scand. J. Gastroent. 11, 465 - 446, 1976

- 71) Kronborg, O.
Gastric acid secretion and risk of recurrence of duodenal ulcer within six to eight years after truncal vagotomy and drainage.
Gut 15, 714 - 719, 1974
- 72) Kuruvilla, J. T.
Antipeptic activity of antacids.
Gut 12, 897 - 898, 1971
- 73) Landecker, K. D., Mc Callum, E. M., Fevre, D. I., Green, P. H. R., Kasumi, A., Piper, D. W.
Effect of sodium amylosulfate (Depepsen) on the healing of duodenal ulcer.
Gastroenterology 71, 723 - 725, 1976
- 74) Levey, S., Sheinfeld, S.
The inhibition of the proteolytic action of pepsin by sulphate-containing polysaccharides.
Gastroenterology 27, 625, 1954
- 75) Liavag, Il, Vaage, S.
The effect of vagotomy and pyloroplasty on the gastrointestinal mucosa of the rat.
Scand. J. Gastroent. 7, 23 - 27, 1972
- 76) Lick, R. F., Balser, D.
Die Geschichte der angewandten Magenphysiologie
Mat. Med. Nordmark, Wissenschaftl. Beiblatt Nr. 60, 1967
- 77) Lyndon, P. J., Johnston, D., Greenall, M. J., Bakran, A., Goligher, J. C.,
Interim results of a prospective randomized trial of highly selective vagotomy versus a more proximal type of gastric vagotomy for duodenal ulcer. Clinical and secretory findings.
Gut 16, 829, 1975
- 78) Magee, D. F.
Pepsin, Symposium on gastrointestinal physiology.
Medical Clinics of North America 58, 1277 - 1287, 1974

- 79) Magee, D. F.
Pentagastrin stimulated pepsin secretion in man and dogs.
Ann. Surg. 179, 300 - 303, 1974
- 80) Magee, D. F., Nakamura, M.
The action of pancreocymin preparations on gastric secretion.
Nature 212, 1487 - 1488, 1966
- 81) Mitteilung der Fa. Merck, Darmstadt:
EMD 20138, Band I
Band II
- 82) Nagamachi, Y.
Gastric pepsin secretion by hypothalamo-pituary-adrenal
activation due to intrahypothalamic implantation of adrenaline.
Amer. J. Dig. Dis. 18, 23 - 31, 1973
- 83) Northrop, J. H.
Crystalline pepsin, IV. Hydrolysis and inactivation by acid.
J. gen. Physiol. 16, 33 - 40, 1932
- 84) Olesen, E. S.
Inhibition of gastric and duodenal proteases in the treatment
of haemorrhage from peptic ulcer.
I. An experimental study of bentonite and other protease in
hibitors.
II. Clinical observations on the effect of bentonite.
Scand. J. Gastroent. 7, 265 - 277, 1972
- 85) Petersen, H. Berstad, A.
Effect of secretion on the histamine- and pentagastrin-stimu-
lated gastric secretion of acid in man.
Scand. J. Gastroent. 5, 529 - 532, 1970
- 86) Piper, D. W., Fenton, B. H.
pH-stability and activity curves of pepsin with special re-
ference to their clinical importance.
Gut. 6, 506 - 508, 1968

- 87) Prino, G., Lietti, A., Allegra, G.
Antipeptic Activity of a sulfate glycopeptide.
Amer. J. Dig. Dis. 17, 863 - 867, 1972
- 88) Robert, A., Nezamis, J. E., Phillips, J. P.
Inhibition of gastric secretion by prostaglandins.
Amer. J. Dig. Dis. 14, 619 - 624, 1969
- 89) Roland, M.
A secretory and histological study of the stomach before and after truncal vagotomy and pyloroplasty in duodenal ulcer patients.
Scand. J. Gastroent. 11, 65 - 71, 1976
- 90) Roland, M., Berstad, A., Liavåg, I.
Decrease in gastric secretion during the first three months after proximal gastric vagotomy in duodenal ulcer patients.
Scand. J. Gastroent. 10, 363 - 367, 1975
- 91) Roland, M., Berstad, A., Liavåg, I.
Effect of urecholine and carbacholine on pentagastrin-stimulated secretion after proximal gastric vagotomy in duodenal ulcer patients.
Scand. J. Gastroent. 10, 315 - 319, 1975
- 92) Roland, M., Berstad, A., Liavåg, I.
Acid and pepsin secretion in duodenal ulcer patients in response to graded doses of pentagastrin or pentagastrin and carbacholine before and after proximal gastric vagotomy.
Scand. J. Gastroent. 9, 511 - 518, 1974
- 93) Roland, M., Berstad, A., Liavåg, I.
A histological study of gastric mucosa before and after proximal gastric vagotomy in duodenal ulcer patients.
Scand. J. Gastroent. 10, 181 - 186, 1975
- 94) Rudick, J., Finkelstein, J., Kark, A. E., et al.
Effect of low molecular weight dextran on gastric ulceration and gastric secretion in pylorus-ligated rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127, 781 - 783, 1968

- 95) Sachs, L.
Statistische Methoden
Berlin - Heidelberg - New York, Springer - Verlag, 1972
- 96) Samloff, I. M.
Pepsinogens, pepsins and pepsin inhibitors
Gastroenterology 60, 586 - 604, 1971
- 97) Samloff, I. M., Townes, P. L.
Electrophoretic heterogeneity and relationships of pepsinogens in human urine, serum and gastric mucosa.
Gastroenterology 58, 462 - 469, 1970
- 98) Samloff, I. M., Townes, R. L.
Pepsinogens: genetic polymorphism in man.
Science 168, 144 - 145, 1970
- 99) Samloff, I. M.
Slow moving protease and the seven pepsinogens. Electrophoretic demonstration of the existence of eight proteolytic fractions in human gastric mucosa.
Gastroenterology 57, 659 - 669, 1969
- 100) Schiffrin, M. J., Warren, A. A.
Some factors concerned in the productions of experimental ulceration of the GI tract in cats.
Amer. J. Dig. Dis. 9, 205 - 209, 1942
- 101) Schiffrin, M. J.
Production of experimental jejunal ulcer.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 45, 592 - 594, 1940
- 102) Schmidt, H. A., Fritzlar, G., Dölle, W., Göbell, H.
Vergleichende Untersuchungen der Histamin- und Insulinstimulierten Säure-Pepsin-Sekretion bei Patienten mit Ulcus duodeni und Kontrollpersonen.
Deutsche Med. Wochenschrift 95, 2011 - 1016, 1970

- 103) Semb, L. S., Myren, J.
The physiology of gastric secretion.
Oslo, Universitets Forlaget 1968
- 104) Smallwood, R. A.
Effect of intravenous calcium administration on gastric secretion of acid and pepsin in man.
Gut 8, 592 - 598, 1967
- 105) Sun, D. C. H., Ryan, M. L.
A controlled study of the uses of propentheline and amylopectin sulfate for recurrences in duodenal ulcer.
Gastroenterology 58, 756 - 761, 1970
- 106) Sun, D. C. H.
Effect of a synthetic sulfated polysaccharide (SN - 263) on gastric peptic activity in humans.
Ann. NY. Acad. Sci. 140, 747 - 753, 1967
- 107) Svendsen, L. B., Gulager, N., Christensen, L.
Effect of a pepsin-inhibitory pentapeptide upon the peptic activity and acidity of gastric secretion.
Scand. J. Gastroent. 11, 459 - 463, 1976
- 108) Tang, J., Mills, J., Chiang, L., et al.
Comparative studies on the structure and specificity of human gastricsin, pepsin and zymogen.
Ann. NY. Acad. Sci. 140, 688 - 696, 1967
- 109) Taylor, W. H.
Pepsins of patients with peptic ulcer.
Nature 227, 76 - 77, 1970
- 110) Tovey, F. I., Swaminathan, M., Parker, K., Daniell, A.
Effect of vagotomy on the gastric secretion of acid chloride and pepsin in response to an antral stimulus and to insulin and maximal histamine stimulation.
Gut 9, 659 - 666, 1968

- 111) Venables, C. W.
Effect of vagotomy upon pepsin secretion in man and its possible role in duodenal ulcer. Abstract.
Gut 12, 865 - 866, 1971
- 112) Venables, C. W.
The value of a combined pentagastrin/insulintest in studies of stomach ulceration.
Brit. J. Surg. 57, 757, 1970
- 113) Venables, C. W.
The relationship of pentagastrin stimulated pepsin secretion to duodenal ulceration.
Gut 10, 1053, 1969
- 114) Vocac, J. A., Alphin, R. S.
Effects and mechanism of action of a lignosulphonate on experimental gastric ulceration in rats.
Europ. J. Pharmacol. 4, 99 - 102, 1968
- 115) Wallace, P., Kitchie, J., Delaney, P. J.
Susceptibility of experimental atrophic gastritis to ulceration.
Gastroenterology 60, 554 - 559, 1971
- 116) Wastell, C., Colin, J. F., Mac Naughton, J. I.
Proximal gastric vagotomy with and without pyloroplasty. The present position.
Europ. Surg. Res. 5, 49, 1973
- 117) Whitecross, D. P., Piper, D. W.
The stability of human pepsins in tored gastric juice.
Scand. J. Gastroent. 10, 395 - 399, 1975
- 118) Wormsley, K. G.
Response to duodenal acidification in man.
Scand. J. Gastroent. 5, 207 - 215, 1970

- 119) Wormsley, K. G., Grossman, M. I.

Maximal histalog test in control subjects and patients with peptic ulcer.

Gut 6, 427, 1965

- 120) Yasuda, K., Suzuki, T., Takano, K.

Localisation of pepsin in the stomach, revealed by fluorescent antibody technique.

Okajima Folia Anat. Jap. 42, 355 - 367, 1966

- 121) Zimmon, D. S., Miller, G., Cox, G., et al.

Specific inhibition of gastric pepsin in treatment of gastric ulcer.

Gastroenterology 56, 19 - 23. 1969

Herrn Professor Dr. F. Holle danke ich für die mir bereitwillig gewährte Arbeitsmöglichkeit an der Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. W.L. Brückner für die Überlassung des Themas, sowie für seine unermüdliche Hilfe und Kritik.

Für die Unterstützung bei zahlreichen Versuchen danke ich Frau I. Lehr.

Lebenslauf

Am 16. Januar 1952 wurde ich, Jürgen Barnert, als erstes Kind der Eheleute Alois Barnert und Emerentia Barnert, geb. Burkhard, in Wollishausen (Landkreis Augsburg) geboren. 1956 siedelten wir nach Diedorf (Landkreis Augsburg) über. Die dortige Volksschule besuchte ich von 1958 bis 1962. Von 1962 bis 1971 war ich Schüler des Peutinger - Gymnasiums, in Augsburg, an dem ich im Mai 1971 die Reifeprüfung ablegte. Das Studium der Medizin nahm ich im Oktober 1971 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf. Im Oktober 1972 legte ich an dieser Hochschule die naturwissenschaftliche und im Oktober 1973 die ärztliche Vorprüfung ab. Den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand ich am 30. August 1974, den zweiten Abschnitt am 26. August 1976. Ab März 1975 arbeitete ich an der vorliegenden Dissertation im Labor der Chirurgischen Poliklinik der Universität München. Am 1. Oktober begann ich mit dem Praktischen Jahr. Den dritten Teil der ärztlichen Prüfung bestand ich am 26. Oktober 1977.

